Série A, N° 3.851
N° d'ordre : 4.702

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Ali HAERI-ROUHANI

1re Thèse :

ASPECTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA DEGENERESCENCE WALLERIENNE. ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE ET DU TRICRESYLPHOSPHATE AU COURS DE LA DEGENERESCENCE.

2e Thèse :

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 4 avril 1962 devant la Commission d'examen

M. MONNIER — Président
M. SOULAIRAC, M. LAGET — Examinateurs

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

Série A, N° 3.851
N° d'ordre : 4.702

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

Ali HAERI-ROUHANI

1re Thèse :

ASPECTS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA DEGENERESCENCE WALLERIENNE. ACTION DE LA DESOXYCORTICOSTERONE ET DU TRICRESYLPHOSPHATE AU COURS DE LA DEGENERESCENCE.

2e Thèse :

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 4 avril 1962 devant la Commission d'examen

M. MONNIER — Président
M. SOULAIRAC, M. LAGET — Examinateurs

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure
DE BROGLIE ...	T	Théories physiques
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés
PRÉVOST	T	Chimie organique
CHAUDRON	T	Chimie appliquée
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay)
AUGER	T	Physique quantique et Relativité
MONNIER	T	Physiologie générale
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique (E.N.S.)
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.)
LAFFITTE	T	Chimie générale
FAVARD	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mlle COUSIN ...	T	Biologie animale (S.P.C.N.)
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale
DRACH	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique
RIVIÈRE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.
GAUTHERET ...	T	Biologie végét. (P.C.B.)
R. LUCAS	T	Recherches physiques
A. THOMAS ...	T	Biologie cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
MORAND	T	Physique Enseignement
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.)
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides
DANJON	T	Astronomie
PETIT	T	Biologie maritime
QUENEY	T	Météorologie et Dynamique atmosphérique
GALLIEN	T	Embryologie
EICHHORN	T	Botanique
DE CUGNAC ...	T	Biologie végétale (S.P.C.N.)
Mlle CAUCHOIS .	T	Chimie physique
THELLIER	T	Physique du Globe
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay)
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay)
PONCIN	T	Mécanique générale
DUBREIL	T	Arithmétique et Théorie des nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER ...	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Pétrographie
TRILLAT	T	Microscopie et Diffraction électronique
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste (Orsay)
VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES ...	T	Théories physiques
AMIEL	T	Chimie générale
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie
J.-P. MATHIEU .	T	Physique (Optique)
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
MAY	T	Zoologie (Orsay)
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie
FELDMANN	T	Biologie végétale marine
GUINIER	T	Physique des Solides (Orsay)
JOST	T	Physiologie comparée
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et Intégral
CHOUARD	T	Physiologie végétale
MALAVARD	T	Aviation (Technique aéronautique)
BRELOT	T	Calcul diff. et intégral
NORMANT	T	Synthèse organique générale

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Bénard	T	Chimie minérale
Buvat	T	Botanique (E.N.S.)
Dugué	T	Statistiques mathématiques
Soulairac	T	Psychophysiologie
Ulrich	T	Physiologie végétale
Maréchal	T	Optique théorique et appliquée
Kirrmann	T	Théories chimiques
Chadefaud ...	T	Botanique
Mlle Le Breton	T	Physiologie de la nutrition
Salem	T	Mathématiques générales
Lelong	T	Application de l'analyse à la géométrie
Devillers	T	Anatomie et Histologie comparées
Ehresmann ...	T	Topologie algébrique
Françon	T	Physique (S.P.C.N.)
Glangeaud	T	Géographie physique et Géologie dynamique
Godement	T	Mathématiques (M.P.C.)
Pisot	T	Technique Mathém. de la Physique
Roch	T	Géologie
Schatzman ..	T	Astrophysique
Termier	T	Paléontologie stratigraphique
Zamansky	T	Mathématiques générales
Lennuier	T	Physique (M.G.P.)
Rizet	T	Génétique (Orsay)
Routhier	T	Géologie appliquée
Mme Tonnelat.	T	Physique théorique
Dixmier	T	Mathématiques (M.P.C.)
Souchay	T	Chimie générale
Aigrain	T	Electrotechnique générale
Brusset	T	Chimie systématique
M. Lévy	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme Chaix ..	T	Chimie biologique
Mme Hurel-Py.		Biologie végétale (P.C.B.)
Piaux	T	Chimie (M.P.C.)
Brun	T	Mécanique théorique des fluides
Lederer	T	Chimie biologique
Mme Dubreil .	T	Mathématiques (Agrég.)
Mme Lelong ..	T	Mathématiques (E.N.S.)
Bellair	T	Géologie (S.P.C.N.)
Cotte	T	Physique électricité
J.-E. Dubois ...	T	Chimie organique
Lamotte	T	Zoologie (E.N.S.)
André Michel .	T	Chimie minérale (Orsay)
Olmer	T	Energétique générale
Rouault	T	Electricité (Orsay)
Gauthier	T	Mécanique appliquée
Barchewitz ...	T	Chimie physique
Brossel	T	Physique atomique
Buser		Physiologie comparée
Camus		Physiologie végétale (B.M.P.V.)
Castaing	T	Physique (Orsay)
Curien	T	Minéralogie et Cristallographie
Moyse	T	Physiologie végétale (Orsay)
Noirot		Evolution des Etres org.
Pannetier	T	Chimie générale (Orsay)
Possompes	T	Zoologie
Pullmann	T	Chimie théorique
Teillac	T	Physique nucléaire et Radioactivité
Tonnelat	T	Biologie physico-chimique
Ville	T	Econométrie
Willemart ...		Chimie (P.C.B.)
Dode	T	Chimie (Orsay)
Freymann	T	Recherches physiques
Guinochet	T	Biol. vég. S.P.C.N. (Orsay)
Rollet	T	Chimie (P.C.B.)
Mlle Josien ...	T	Chimie (S.P.C.N.)
Chevalley	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes
Arnoult	T	Electronique (Orsay)
Chapelle	T	Physique (Orsay)
Delange	T	Mathématiques (Orsay)
Deny	T	Mathématiques générales (Orsay)
Germain	T	Mécanique théorique des fluides
G. Lucas	T	Géologie
Allard	T	Chimie physique
Berthelot	T	Physique fondament. des hautes énergies (Orsay)
Bricard	T	Météorologie et Physique de l'Atmosphère
Mme Albe-Fessard		Psychophysiologie
Friedel		Physique des Solides (Orsay)
M. Julia		Etudes des Moléculaires naturelles complexes
Lender	T	Biologie animale (S.P.C.N., Orsay)
Magat		Physico-chimie des radio-éléments
Mlle Quintin ..	T	Electrochimie
Monod	T	Chimie du métabolisme
Benoit	T	Physiol. anim. (Orsay)
De Possel	T	Analyse numérique
Charlot	T	Chimie analytique
Haïssinsky	T	Radiochimie
Lemée	T	Physiol. vég. B.M.P.V. (Orsay)
Guérin	T	Chimie M.P.C. (Orsay)
M. Chatelet .		Chimie (P.C.B.)
Jean	T	Physique nucl. (Orsay)
Mattler	T	Physique S.P.C.N. (Orsay)
Louis Michel .		Phys. théor. des Hautes Energies (Orsay)
Bergerard		Zoologie (Orsay)
Bertein		Electronique (Orsay)
Bouissieres ...		Chimie des Radioéléments (Orsay)
Mme Couture .		Thermodynamique et Mécanique physique

Ellenberger ..		Géologie appliquée sur le terrain
Franc		Biologie animale (P.C.B.)
Schnell		Botanique tropicale (Orsay)
Stolkowski ...		Physiologie générale
Acher		Chimie biologique (Orsay)
Baudoin		Biologie animale (P.C.B.)
Beaumont		Biologie animale (S.P.C.N.)
Blamont		Géophysique Ionosphère
Bourreau		Botanique
D. Curie		Physique (M.G.P.)
Durand-Delga .		Géologie
Freon	T	Chimie organ. (Orsay)
Heller		Physiologie végétale
Tortrat		Calcul des probabilités
Cailleux		Géologie (S.P.C.N.)
Magnan	T	Physique (S.P.C.N.)
Daudel	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la Chimie théorique et à la Physique nucléaire
Mlle Fourcroy		Biologie végétale (S.P.C.N.)
Mme Choquet-Bruhat	T	Mécanique analytique Mécanique céleste
Mlle Veil		Physiologie générale
Lwoff	T	Microbiologie
Siestrunck ...	T	Mécanique physique expérimentale
Lacombe	T	Métallurgie des métaux nucléaires
Brochard	T	Physique P.C.B. (Orsay)
Cabannes	T	Mécanique générale
Lesieur	T	Mathématiques M.P.C. (Orsay)
Mazet	T	Mécanique générale (Orsay)
Caire		Géographie physique et Géologie dynamique
Comolet		Mécanique des fluides
Corabœuf		Physiologie animale
Delloue		Physique de l'exosphère
Gorenflot ...		Botanique II (Orsay)
Houillon		Biologie animale (P.C.B.
J. Jullien		Chimie (P.C.B.)
Malgrange ...		Tech. math. de la Phy
Olivier		Anthropologie
Nozeran	T	Botanique II (Orsay)
Blanc-Lapierre		Physique E.N.S. (Orsay

Secrétaire général . ..... R. Poullain

A MON MAITRE

A.-M. MONNIER

Professeur à la Sorbonne
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LAGET

« Il faut avoir une idée préconçue quand on fait des expériences. Sans cela, on marche à tâtons. Mais il faut la vérifier, et non la prouver. J'ai été moi-même si souvent trompé par l'expérience, qu'aujourd'hui je n'en suis pas venu comme Magendie à me passer d'idées préconçues, — mais j'en ai toujours deux ou trois de rechange, et toujours opposées, de sorte que je suis tranquille et désintéressé ».

CLAUDE BERNARD

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0038

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Physiologie générale de la Sorbonne. Tout au long de mon séjour en France, j'ai bénéficié de la bienveillance, de l'aide et des conseils de mon Maître Monsieur le Professeur A.-M. Monnier. J'ai tiré de grands profits, non seulement de ses enseignements, mais également de ses conseils journaliers. Qu'il me soit permis de lui témoigner ma très respectueuse reconnaissance, ainsi qu'à Madame Monnier.

Je dois à Monsieur le Professeur P. Laget, l'inspiration et l'essentiel de ce travail. C'est en suivant ses cours à l'enseignement du troisième cycle de neurophysiologie que j'ai appris les principales techniques électrophysiologiques, et c'est une grande joie pour moi d'avoir ici l'occasion de lui présenter très respectueusement mes sincères remerciements pour avoir guidé mes recherches, ainsi que pour toute la gentillesse dont il m'a toujours entouré.

Je voudrais remercier également Monsieur le Professeur Soulairac, qui a bien voulu accepter de faire partie de mon Jury de Thèse.

Je garde un très bon souvenir de mon ancien Maître de Physiologie, Monsieur le Professeur Abdollah Chaybany. Le charme de son enseignement à la Faculté des Sciences de Téhéran, où je faisais ma licence de Sciences Naturelles, m'a attiré vers les sciences biologiques et m'a donné le goût de la Physiologie.

A plusieurs reprises, Monsieur le Docteur Mamo m'a aidé dans la réalisation et la présentation de ce travail; qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier très vivement Monsieur le Docteur Mac Leod, qui m'a donné constamment de très précieux conseils.

Je remercie également Monsieur le Docteur Wallon, ainsi que Madame Thomson, qui m'ont toujours encouragé et aidé dans la réalisation de cette thèse.

Enfin, je voudrais exprimer mes remerciements et ma gratitude à tous mes camarades de laboratoire, en particulier Monsieur et Madame Blozowski, Messieurs Hugon, Distel, Varasteh et Leveteau, dont je garderai toujours un agréable souvenir.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Bien que depuis WALLER (1897), l'étude des changements morphologiques et histologiques des nerfs, au cours de la dégénérescence, ait été le sujet de nombreuses recherches, l'électrophysiologie des nerfs en voie de dégénérescence a très peu été étudiée.

Les travaux récents, faits avec l'aide du microscope électronique, ont apporté des connaissances nouvelles sur les toutes premières modifications de l'axoplasme et de la gaine de myéline au début de la dégénérescence provoquée par la section du nerf. Ces changements histologiques, s'accompagnent d'autre part d'une variation de la composition chimique. C'est ainsi qu'on trouve dans les nerfs en dégénérescence des mammifères, et dans les premiers jours qui suivent la section, une augmentation de la teneur en eau, une perte rapide de K^+ et une augmentation de la teneur en Na^+ (KRNJEVIC, 1959).

Nous rappelons ci-dessous quelques travaux relativement récents, concernant l'électrophysiologie de la dégénérescence :

TITECA (1935), a cherché sur le sciatique de grenouille, la valeur du potentiel de repos après la section des nerfs et au cours de la dégénérescence wallérienne. Il a trouvé que les premiers signes de la réduction de l'amplitude du potentiel d'action coïncident avec le début de l'affaiblissement de potentiel de repos. TITECA étudie particulièrement la fatigabilité des nerfs en voie de dégénérescence. Il trouve une réduction importante et rapide de l'amplitude de potentiel d'action global, et une diminution de la vitesse de conduction sous l'effet de l'excitation répétée.

Il a trouvé également que les nerfs sensitifs de la grenouille dégénèrent plus vite que les nerfs moteurs. Enfin, il a étudié la disparition de l'excitabilité musculaire indirecte et a trouvé que, chez la grenouille, vers le dixième jour de la dégénérescence, alors que le nerf a toujours conservé son excitabilité et sa conductibilité, les synapses neuro-musculaires cessent de fonctionner.

Erlanger a montré sur le phrénique du chat, que le blocage complet de la conduction se produit au bout de quatre jours. H. Gutmann et Holubar (1949), trouvent que les nerfs sensitifs dégénèrent plus lentement que les nerfs moteurs, alors que Rosenbluth et Dempsey sont de l'avis contraire.

D. Cook et R.-W Gérard (1931), ont montré que lorsqu'on stimule les nerfs sectionnés, ils perdent plus rapidement leur pouvoir de conduction. Ils insistent sur le rôle des corps cellulaires dans les réserves métaboliques des nerfs.

Vianna (1951), a étudié l'amortissement des nerfs en voie de dégénérescence. Elle a trouvé une diminution de l'amortissement et une tendance à l'activité spontanée chez les nerfs sectionnés depuis quarante-huit heures.

D'autre part, les cliniciens se sont intéressés à la dégénérescence musculaire qui suit la dégénérescence wallérienne du nerf moteur. Le but de ces recherches, dans l'électrologie humaine, est d'établir des tests électriques permettant de suivre le déroulement de la dégénérescence et la régénération des fibres nerveuses.

Il existe deux hypothèses pour expliquer l'effet de la section d'un nerf moteur sur le muscle correspondant : le « démasquage » de l'excitabilité propre du muscle après la dénervation (E.-D. Adrian) et l' « altération pathologique » de la fibre musculaire (Erb).

En effet, déjà à la fin du siècle dernier, Erb avait décrit la « réaction de dégénérescence » des muscles dénervés en montrant qu'au cours de celle-ci les excitabilités du muscle et du nerf se modifiaient différemment. Cette « réaction de dégénérescence » qui s'accompagne d'atrophie et d'altération du muscle dénervé, constitue une grande partie de l'électrodiagnostic de ces muscles.

Nous savons aujourd'hui avec certitude qu'après la section du nerf moteur du mammifère, les synapses neuromusculaires cessent de fonctionner environ trente heures après la section et que ce blocage précoce de la transmission neuromusculaire se produit bien avant la disparition de la conduction le long des fibres nerveuses sectionnées; ceci a été montré par plusieurs auteurs (J. Titeca; K. Lissak; E.-W. Dempsey; Rosembluth).

La notion de la « discontinuité » de la courbe intensité-durée des fibres musculaires, au cours de la dégénérescence wallérienne, qui a servi d'argument pour expliquer la substitution de l'excitabilité musculaire directe à celle du nerf en voie de dégénérescence (Adrian), ne saurait cependant être entièrement valable, car cette « discontinuité » a été observée bien au-delà de l'abolition de la transmission neuro-musculaire et la dégénérescence précoce des

terminaisons nerveuses motrices, donc en l'absence de toute excitation indirecte du muscle. Cette discontinuité de la courbe intensité-durée pourrait être due à des groupes de fibres musculaires différents.

Les recherches de De Smedt ont montré que la discontinuité de la courbe intensité-durée, qui correspond à des éléments à l'excitabilité différente (nerf et muscle), s'observe seulement sur le muscle normalement innervés et jusqu'à la trentième heure après la section de son nerf (chez le lapin), et que toute modification de la courbe au cours de la dégénérescence et de la régénération s'effectue par le déplacement progressif de l'ensemble de la courbe qui reste toujours continue.

Après la section du nerf moteur et au cours de la dégénérescence il y a effectivement un démasquage de l'excitabilité propre de la fibre musculaire, mais il faut admettre qu'après ce changement précoce (trente à quarante heures chez le lapin), il y a également une altération progressive de son excitabilité caractérisée par le ralentissement de la constante de temps d'excitation (De Smedt).

Nous savons, d'autre part, que le neurone moteur a également une action trophique sur la fibre musculaire correspondante et qu'on peut la mettre en évidence (Denny; Brown; Brenner). La section du nerf produit une altération progressive de l'excitabilité propre du muscle. Cette altération serait probablement due à des modifications biochimiques de la structure protoplasmique. D'ailleurs, lors de la régénérescence, la réponse indirecte des fibres musculaires se produit plusieurs jours après l'apparition des premiers signes électrophysiologiques de celle-ci, ce qui prouve l'action trophique de l'innervation motrice. On pourrait donc admettre que la dégénérescence wallérienne des nerfs moteurs produit sur les muscles des modifications électrophysiologiques spécifiques qui ne correspondent pas uniquement à des atrophies dues à l'inactivation de ces muscles.

En ce qui concerne la chronaxie musculaire après la section du nerf moteur, elle augmente progressivement jusqu'à une certaine limite et reste ensuite constante. Lors de la régénération du nerf, elle diminue d'une manière précoce plusieurs jours avant la réapparition de l'excitabilité indirecte. Il est bon de rappeler que la mesure de la chronaxie musculaire n'est pas toujours très simple, cela à cause de la différence entre les constantes physiques des fibres nerveuses intramusculaires et celles du muscle. Les excitations transcutanées dans la clinique humaine se font avec les cathodes de grande surface et cette excitation, même quand elle s'effectue au point moteur, peut être diffuse.

TECHNIQUE

Notre technique de l'excitation et de l'enregistrement n'a rien de particulier. Les dispositifs sont ceux utilisés habituellement en électrophysiologie : un stimulateur, fournisseur d'ondes carrées, et un dispositif d'amplificateur et d'oscillographe cathodique.

La cuve dans laquelle nous étudions les nerfs est chauffée par un système de résistance avec thermomètre à contact et ses relais, qui maintiennent la température de la cuve, à un degré près, constante autour de 37°. Elle est également alimentée par un circuit de carbogène (95 % d'O_2 et 5 % de CO_2). Les électrodes d'argent sur lesquelles repose le nerf sont chlorurées avant chaque expérience afin de les rendre impolarisables. Les stimulus appliqués sont de courte durée (0,01 à 0,05 m/sec.). L'animal utilisé est le lapin. La technique d'opération des animaux consiste à faire une section haute de tronc du sciatique d'un côté et cela de manière aseptique. Cette opération terminée, nous fermons la plaie. Ainsi les nerfs sectionnés dégénèrent *In-Situ* et sont prélevés pour être étudiés un certain temps après l'opération.

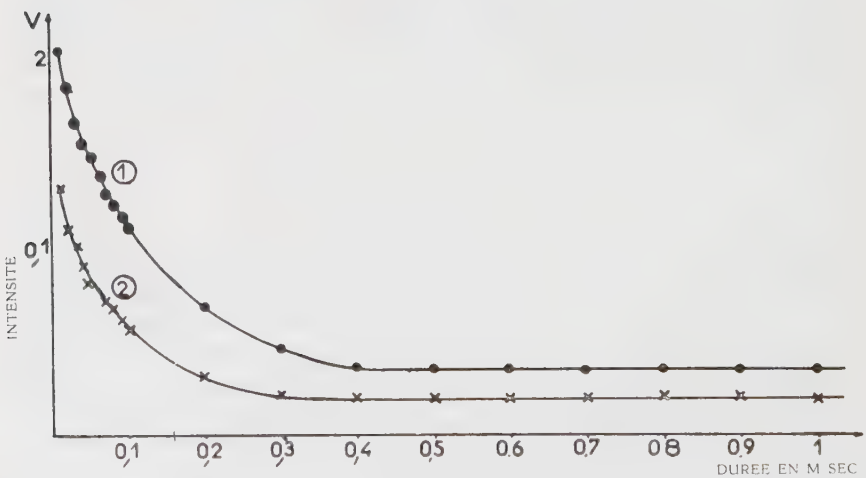
Les nerfs de l'autre côté nous servent alors de témoins.

CHAPITRE I

LES MODIFICATIONS DE L'EXCITABILITE APRES LA SECTION DES NERFS

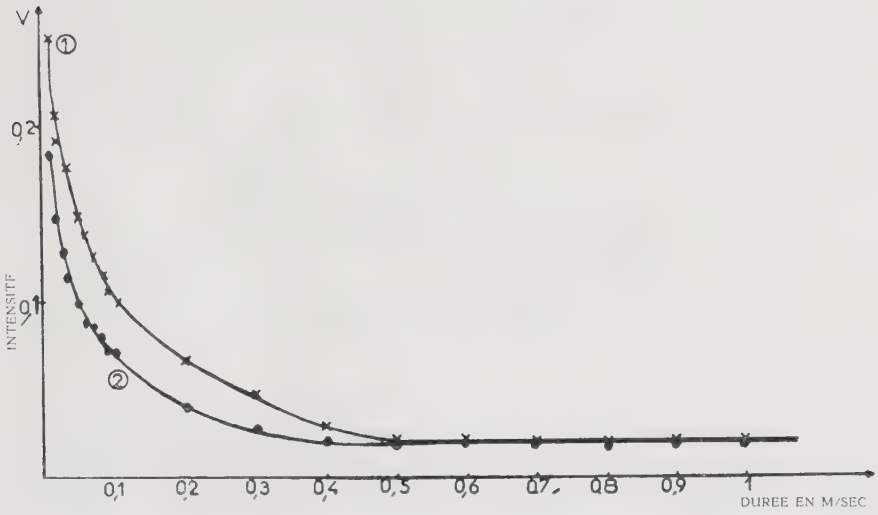
Nous avons étudié l'excitabilité électrique des nerfs sectionnés d'après leurs courbes d'intensité-durée de passage. Les nerfs sains de l'autre côté étaient utilisés comme éléments de comparaison. Les stimulus électriques nécessaires étaient produits par un stimulateur électronique classique. L'ensemble de ces courbes nous a permis de formuler les résultats suivants :

1) Hyperexcitabilité des nerfs sectionnés depuis plusieurs heures (jusqu'à environ vingt heures) (*graphique 1*). Cette hyperex-



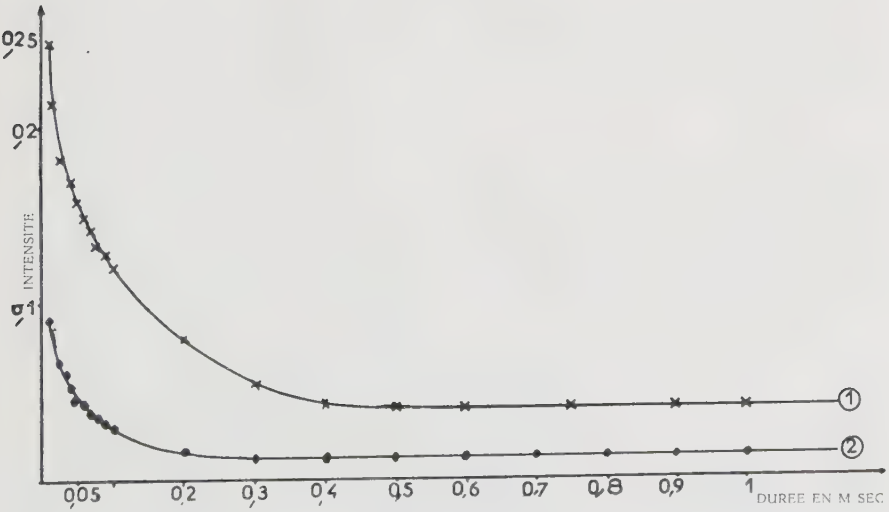
GRAPHIQUE 1

1 : Sciatique sain
2 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis dix-sept heures



GRAPHIQUE 2

1 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis trente heures
2 : Sciatique sain



GRAPHIQUE 3

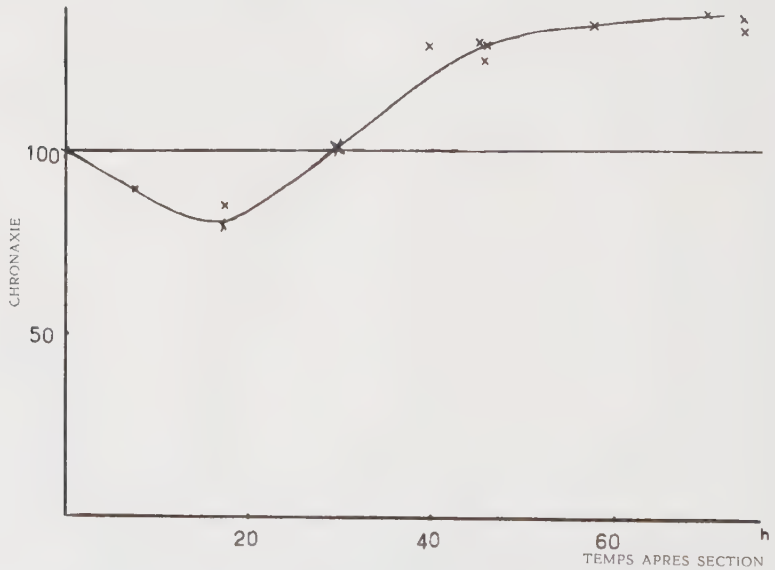
1 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis soixante-treize heures
2 : Sciatique sain

citabilité existe pour toutes les durées. Rappelons que ceci concorde avec les résultats des recherches de VIANNA sur l'amortissement des nerfs sectionnés et la tendance qu'ils ont à l'activité spontanée.

2) A partir d'un certain temps (deuxième jour), l'excitabilité des nerfs sectionnés diminue, il y a une hypoexcitabilité des nerfs dégénérés par rapport aux nerfs sains témoins.

Cette hypoexcitabilité apparaît d'abord pour les durées courtes (vers la trentième heure) (*graphique 2*) et ensuite se généralise pour toutes les durées (*graphique 3*). Elle devient progressivement plus marquée pour les longues durées. Les nerfs moteurs sectionnés depuis trois jours sont deux à trois fois moins excitables que les nerfs témoins sains.

3) En ce qui concerne la chronaxie, on constate qu'au début de la dégénérescence elle diminue légèrement et puis s'allonge progressivement, alors que la rhéobase s'abaisse d'abord pour remonter ensuite.



GRAPHIQUE 4

Nous n'avons pas trouvé de différence nette et significative entre les nerfs moteurs et sensitifs en ce qui concerne ces changements de l'excitabilité.

CHAPITRE II

CRITERE ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE LA DEGENERESCENCE

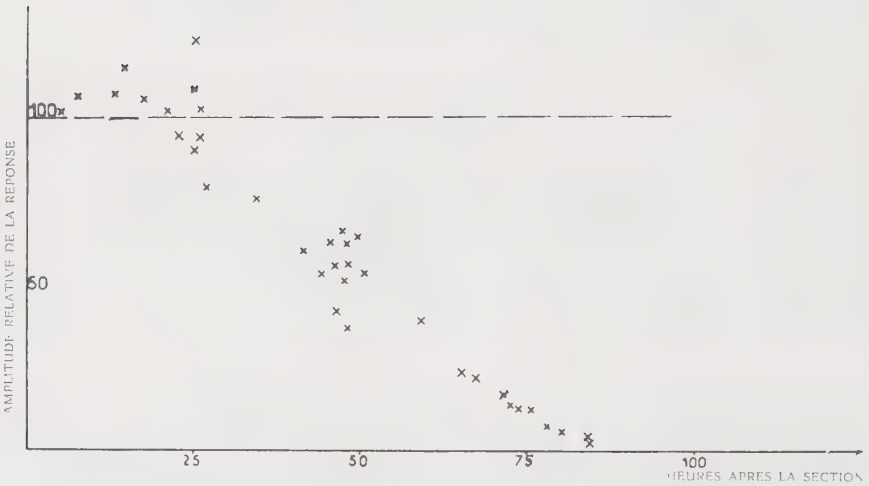
La méthode consistait à mesurer l'amplitude des potentiels d'action des nerfs en voie de dégénérescence et à les comparer avec celle des nerfs sains témoins. Le lieu de la cathode excitatrice et celui des électrodes réceptrices était toujours identique, ceci pour éviter la dispersion inégale des réponses des fibres dans les différents cas, dispersion risquant de fausser les mesures de l'amplitude relative du potentiel d'action global. Ainsi la distance entre la cathode et la première électrode réceptrice était toujours la même. Nous excitions toujours à environ un centimètre du bout central. Dans d'autres séries d'expériences, nous avons exploré les nerfs plus ou moins dégénérés en stimulant et recueillant en différents points, ceci afin de montrer l'aspect non homogène des nerfs en voie de dégénérescence et la disparition progressive des signes électriques le long du nerf.

Dans cette série particulière d'expériences, nous mesurions non pas la hauteur maximum de la réponse électrique du nerf mais sa surface, car la dégénérescence n'atteint pas au même degré, simultanément, les diverses fibres du nerf. Les réponses de celles-ci progressent donc à d'inégales vitesses. Dans le cas des nerfs sains sans fibres collatérales la surface de la réponse est constante, quel que soit l'endroit de l'excitation.

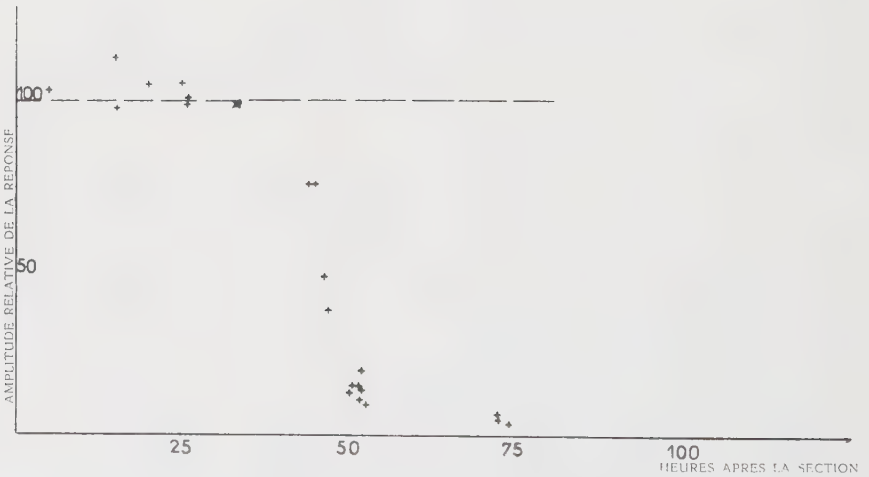
Les résultats acquis sont les suivants :

1) Sur les nerfs sectionnés et dans les premières heures après l'opération, nous avons souvent constaté une réponse globale plus grande que sur les nerfs sains témoins (*graphiques 5 et 6*). Cette augmentation de la réponse était quelquefois très marquée.

Nous n'avons pas une idée précise et certaine de la cause de cette augmentation, mais étant donné le changement de la per-



GRAPHIQUE 5 : Sciatique poplité externe



GRAPHIQUE 6 : Le petit saphène

méabilité de la membrane des fibres aux ions et les remaniements ioniques après la section (Johnson; Mc Nabb; Bossiter, 1945), nous pensons que peut-être des facteurs comme une réduction de l'impédance de la membrane des fibres jouent un rôle dans cette augmentation.

2) La diminution de la réponse, due à l'inexcitabilité progressive des fibres et par conséquent à la mise hors fonction de fibres, commence à partir du deuxième jour. Elle affecte d'abord les fibres les plus rapides. La réponse disparaît totalement au bout de quatre jours.

3) En comparant les courbes de la diminution des réponses du poplité externe et du petit saphène (*graphiques 5 et 6*), nous avons essayé de voir si il y avait une différence entre les nerfs sensitifs et moteurs. Deux différences ont été constatées :

— d'abord que la poplité externe répond encore quelques heures après la disparition totale de toute réponse chez le petit saphène;

— et en suite que la diminution de la réponse dans le cas de poplité externe est à peu près linéaire, alors que pour le petit saphène il y a une chute brusque de la réponse vers la fin du deuxième jour.

DISCUSSION

Quelles sont les causes de la diminution progressive de la réponse électrique des nerfs en voie de dégénérescence ? Cette diminution est-elle due uniquement à la mort progressive des fibres nerveuses les plus vulnérables ? Il est certain que dans un nerf en voie de dégénérescence, l'activité électrique ne disparaît pas simultanément pour toutes les fibres. Nos expériences montrent clairement que, même dans une fibre nerveuse en voie de dégénérescence, l'activité électrique n'a pas la même valeur tout le long de la fibre, ce qui est en accord avec les données histologiques concernant la dégénérescence. On peut se demander si dans cette diminution progressive de la réponse électrique du nerf en voie de dégénérescence, la diminution de la réponse électrique élémentaire des fibres n'a pas une part ?

Afin de bien démontrer cela, il est indispensable d'étudier et de suivre la réponse électrique d'une seule fibre nerveuse en voie de dégénérescence. Nos expériences consacrées à la conduction

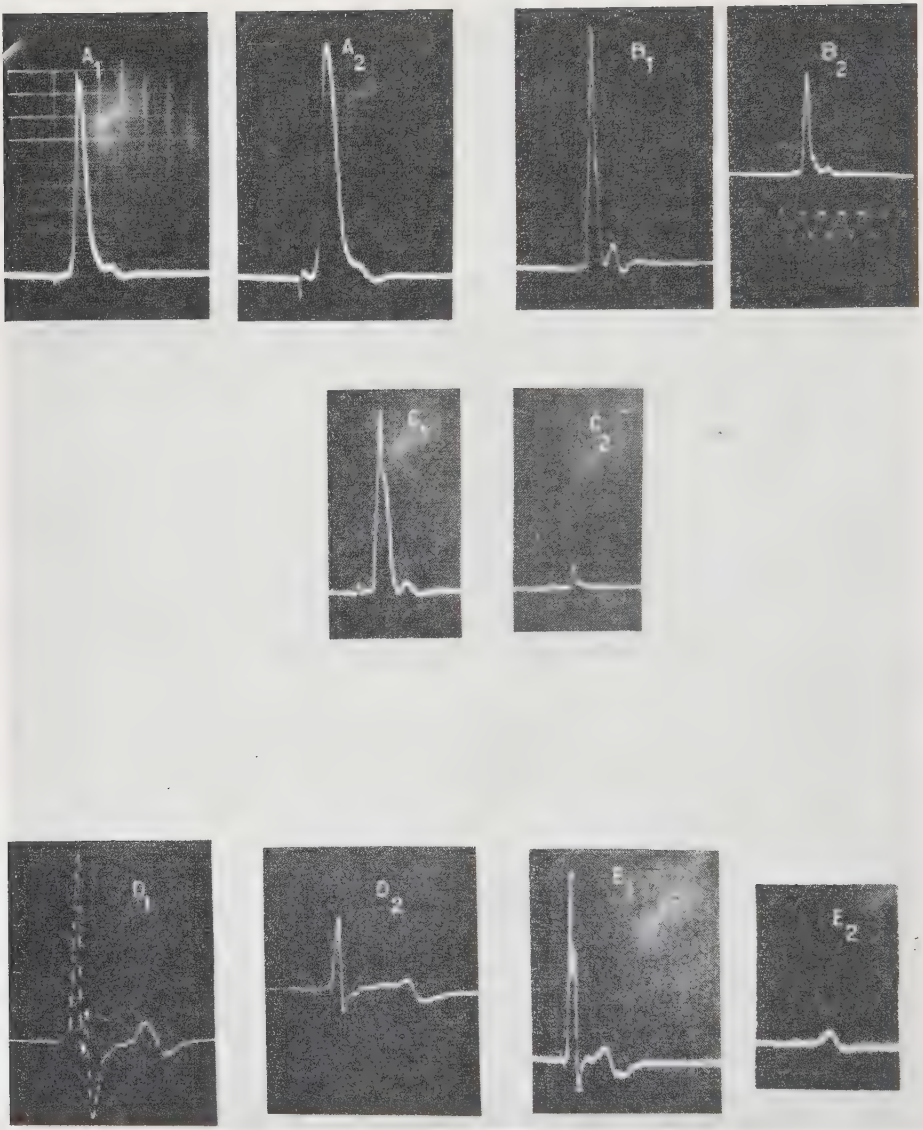


PLANCHE I

A_1 : Sciatique sain

A_2 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis vingt heures

B_1 : Sciatique poplité externe sain

B_2 : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures

C_1 : Sciatique poplité externe sain

C_2 : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis soixante-quatorze heures

D_1 : Petit saphène sain

D_2 : Petit saphène en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures

E_1 : Petit saphène sain

E_2 : Petit saphène en voie de dégénérescence depuis soixante-quatorze heures

d'influx le long des nerfs en voie de dégénérescence font penser à l'éventualité d'une telle participation. En effet, elles montrent qu'on ne peut tenir compte uniquement du nombre des fibres excitables pour expliquer les modifications de la valeur de la réponse électrique de ces nerfs et il est possible que la « loi de tout ou rien » ne soit plus admise dans le cas des nerfs ainsi sectionnés depuis un certain temps.

D'ailleurs, la valeur de la réponse qui est déterminée par les processus électrochimiques de la membrane de la fibre nerveuse, est en rapport avec le potentiel de repos et le potentiel d'équilibre de Na^+. En effet, si on suppose que pendant la réponse électrique, le potentiel d'équilibre aux ions K^+ devient un potentiel d'équilibre aux ions Na^+, on pourra admettre que le potentiel d'action d'une fibre nerveuse en voie de dégénérescence, dont l'équilibre ionique et probablement le potentiel de repos de la membrane sont quelque peu perturbés, est moins important que celui d'une fibre nerveuse homologue saine.

En ce qui concerne le mécanisme fondamental de la diminution progressive et de la disparition de l'excitabilité et de l'activité électrique des fibres nerveuses au cours de la dégénérescence wallérienne, il est bon de se rappeler la notion générale et ancienne qui est la nécessité du corps cellulaire pour la survie des fragments protoplasmiques. Le Perikarione forme un certain nombre de substances qui seront diffusées le long de la fibre nerveuse et qui sont indispensables pour la survie de ces fibres.

Il est bon de rappeler également l'hypothèse générale de Weiss sur le rôle des différents éléments cellulaires dans la croissance et la morphogénèse. Avec sa conception de « l'écologie moléculaire » il a tenté d'interpréter quelques mécanismes de l'induction et du développement cellulaire dans la vie embryonnaire et post-embryonnaire.

Selon Weiss, dans l'ultra-structure du cytoplasme, l'arrangement, la densité et la distribution des différentes molécules dépendent mutuellement les unes des autres. La répartition et la localisation des molécules à l'intérieur d'une cellule sont le résultat de jeu des molécules. La dissociation des fragments cellulaires entraîne, à l'intérieur de ces fragments, une perturbation des gradients moléculaires.

CHAPITRE III

EFFET DE L'EXCITATION REPETITIVE SUR LA VITESSE DE CONDUCTION

PERIODE REFRACTAIRE ET DEGENERESCENCE NERVEUSE

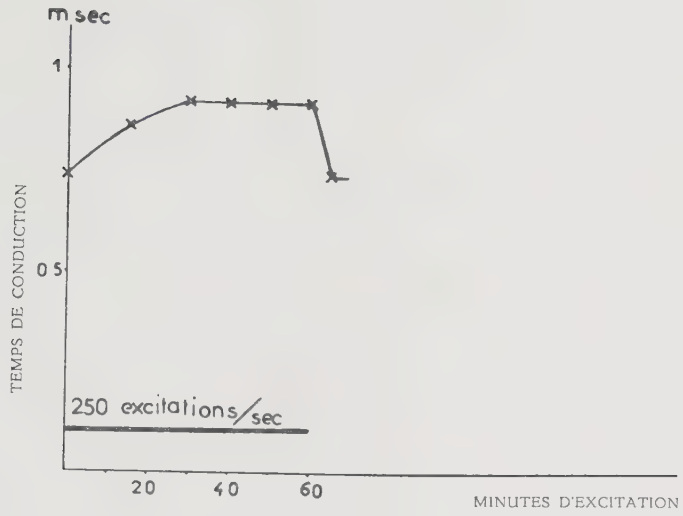
I. - EFFET DE L'EXCITATION REPETITIVE SUR LA VITESSE DE CONDUCTION

Nous avons étudié les modifications de la vitesse de conduction de la réponse globale des fibres les plus rapides en voie de dégénérescence. Le temps de propagation de l'influx est mesuré sur des nerfs à différents stades de dégénérescence, ainsi que sur les nerfs sains témoins. Dans ces mesures, nous avons pris le soin de maintenir la température des nerfs rigoureusement à 37°, ceci afin d'éviter l'effet des variations thermiques sur la vitesse de conduction.

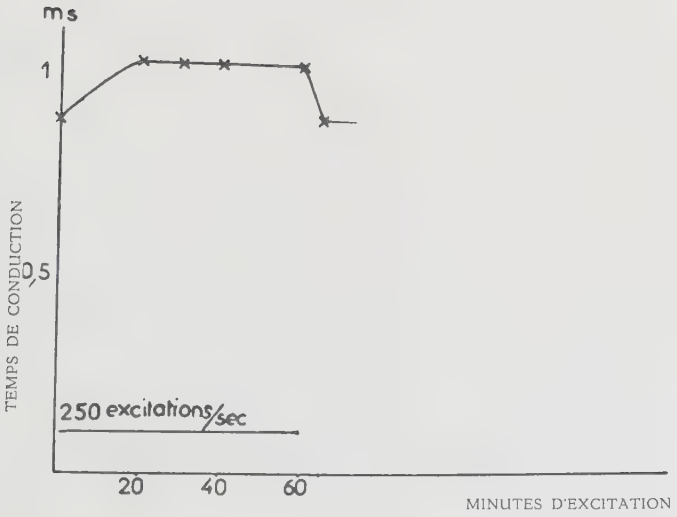
1) Jusqu'au deuxième jour de la section, il n'y a aucune différence appréciable de la vitesse de conduction entre les nerfs sains et ceux en voie de dégénérescence.

2) A partir du deuxième jour, il y a une diminution de la vitesse de conduction chez les nerfs en voie de dégénérescence. Cette diminution est plus marquée pour le petit saphène que pour le poplité externe. Elle est de l'ordre de 20 % pour le poplité externe après trois jours de dégénérescence et de 30 à 35 % pour le petit saphène sectionné depuis le même délai.

Nous avons étudié également l'effet de l'excitation à grande fréquence (250/sec.) sur la vitesse de propagation de l'influx des nerfs en voie de dégénérescence (*graphique 8*), ainsi que sur celle des nerfs sains (*graphique 7*).



GRAPHIQUE 7 : Sciatique sain



GRAPHIQUE 8 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures

Dans toutes ces expériences, les distances inter-électrodes (distances entre la cathode et la première électrode réceptrice) étaient constantes et la méthode consistait à mesurer le temps de propagation de la réponse propagée avant, pendant et après l'excitation à grande fréquence (250/sec.).

L'expérience montre que le temps de propagation augmente progressivement sous l'effet de l'excitation répétée pour atteindre une valeur supérieure d'environ 15 % de sa valeur primitive, il reste ensuite constant et, à partir de cette valeur, le prolongement de l'excitation n'a plus d'action sur la vitesse de conduction.

Ceci montre que la vitesse de conduction diminue sous l'effet de l'excitation répétée et cela aussi bien sur les nerfs sains que sur les nerfs plus ou moins dégénérés. La vitesse revient réversiblement à sa valeur initiale après cessation de la stimulation et quelques minutes de repos.

DISCUSSION

Quelles sont les causes de la diminution de la vitesse de l'influx au cours de la dégénérescence ? Quelles sont les causes du ralentissement de l'influx aussi bien sur les nerfs sains que sur les nerfs dégénérés ? Nous savons, d'après les données actuelles de la neurophysiologie, que la vitesse de conduction des fibres nerveuses, ainsi que celles des fibres musculaires, est en rapport avec la grandeur du potentiel d'action, l'excitabilité et le potentiel de membrane. Hakansson (1958), a montré que le vieillissement de la préparation, ou l'excitation répétée des fibres musculaires, diminue la vitesse de propagation et ceci à cause de la diminution du potentiel de membrane des fibres. Nous pensons que dans nos expériences d'excitation répétitive de longue durée des fibres nerveuses il doit également se produire une dépolarisation progressive qui serait à l'origine de l'augmentation du temps de propagation et qui atteindrait une limite stable, rappelant ainsi la conception de Lorente de No sur les différentes « fractions » du potentiel de membrane.

Nous savons également qu'il y a une relation entre la résistance électrique des fibres nerveuses et la vitesse de l'influx. D'après Hodgkin, la vitesse de conduction est en proportion inverse de la racine carrée de la somme des résistances externe et interne des fibres.

Bien que nous n'ayons pas eu l'occasion d'étudier les modifications du potentiel de membrane de nos nerfs, la diminution de ce potentiel sur les fibres dégénérées après un certain temps, paraît

extrêmement probable. Aussi, par suite de la modification chimique et morphologique et des changements ioniques, la résistance électrique des fibres dégénérées doit changer. Nous pensons que tous ces phénomènes sont liés à la diminution de la vitesse de l'influx chez les nerfs en voie de dégénérescence. Une autre hypothèse consiste à envisager la dégradation de la gaine de myéline. « La théorie saltatoire », prévoit, en effet, que la gaine de myéline qui limite les processus bioélectriques d'excitation aux nœuds de RANVIER, accélère la vitesse de l'influx. L'interruption et la dégradation de cette gaine produit donc une diminution de la vitesse de l'influx.

II. - LA PERIODE REFRACTAIRE DES NERFS EN VOIE DE DEGENERESCENCE

Nous avons étudié la période réfractaire absolue des nerfs en voie de dégénérescence, en les comparant avec celle des nerfs sains. Des mesures sont effectuées avec l'aide d'un stimulatur électronique à deux voies. Le nerf envisagé est essentiellemnt le sciatique poplité externe; nous avons choisi ce nerf pour cette étude à cause de sa réponse électrique assez homogène qui facilite l'exactitude des mesures. Le tableau ci-dessous montre quelques mesures des périodes réfractaires absolues ainsi étudiées :

	Période réfractaire absolue
Nerf sain	0,45 m/sec
Nerf en voie de dégénérescence depuis 20 h.	0,45 »
Nerf sain	0,5 »
Nerf en voie de dégénérescence depuis 48 h.	0,45 »
Nerf sain	0,4 »
Nerf en voie de dégénérescence depuis 72 h.	0,45 »

Nous constatons donc que la période réfractaire absolue est sensiblement identique pour les nerfs sains et ceux en voie de dégénérescence. En effet, ces expériences n'ont révélé aucune différence appréciable entre les périodes réfractaires absolues des nerfs sains et des nerfs sectionnés et ceci même pour les nerfs dont la réponse électrique globale et la vitesse de conduction ont sensiblement diminuées.

CHAPITRE IV

LA DEGENERESCENCE ET LA CONDUCTION AVEC DECREMENT

La conduction avec décrément a été invoquée à la fin du siècle dernier, pour expliquer comment l'influx nerveux s'arrête dans un segment du nerf renfermé dans une cavité contenant un narcotique (Szpilman et Luchsinger, 1881).

En effet, on savait depuis longtemps que si une partie du nerf d'une préparation sciatique-gastrocnémien de grenouille baigne dans une chambre contenant un narcotique, on observe les effets suivants au bout d'un certain temps :

La stimulation électrique du nerf à l'extérieur de la chambre, quelle qu'en soit la force, devient inefficace, alors que si l'on excite le nerf avec un courant assez fort à l'intérieur de la chambre, la contraction du muscle se produit (expérience de Szpilman et Luchsinger).

De même lorsque l'anesthésie se dissipe, c'est d'abord la stimulation à l'intérieur de la chambre qui produit l'excitation du muscle et la stimulation extérieure devient efficace ultérieurement. Dans cette expérience et d'après la conception de la conduction avec décrément, l'influx à l'entrée de la chambre narcotique est tel qu'il peut se propager sur une partie de la longueur du segment du nerf renfermé dans la chambre et non pas sur la longueur totale de la chambre.

Selon la conception de la conduction avec décrément, l'anesthésie n'arrête pas la conduction parce qu'elle enlève aux fibres nerveuses la possibilité de produire l'influx, mais parce qu'elle produit les conditions de la conduction avec décrément et l'influx s'arrête progressivement pendant sa propagation dans le segment traité.

Cette conception a connu une longue période de discussion et de recherche d'un grand nombre d'auteurs.

Pendant cette période, des objections importantes furent élevées contre la conception de la conduction avec décrément, notamment par Kato, Davis, Forbes, Hopkins, Werigo, etc..., alors que d'autres auteurs, comme Pfluger et Adrian, admettaient effectivement la possibilité d'une telle conduction.

Aujourd'hui, d'après les travaux récents de Lorente de No et de ses collaborateurs (1959), nous savons que, sous certaines conditions, l'influx peut se propager avec décrément. En effet, ils ont montré que sur les nerfs traités et « affaiblis » par un des multiples agents (excès des ions K^+ - Procaïne - Cocaïne - manque de Na^+, etc...), la conduction se fait avec décrément et la loi de « tout ou rien » ne serait plus valable le long de la fibre nerveuse. Sur ces nerfs, l'amplitude de l'influx et la vitesse de propagation baissent progressivement et éventuellement l'influx peut s'arrêter.

Les multiples agents créateurs de la conduction avec décrément peuvent être classés en deux groupes. Ceux qui dépolarisent les fibres nerveuses et ceux qui ne modifient pas la valeur du potentiel de la membrane (Lorente de No).

Les changements du seuil d'excitation sous l'effet de ces agents dépendent de l'agent utilisé et, dans tous les cas, la valeur du potentiel d'action maximum à la cathode diminue avant que la conduction avec décrément ne commence (Lorente de No).

Nous nous sommes demandé si chez les nerfs sectionnés depuis un certain temps et en voie de dégénérescence et qui sont donc plus ou moins « affaiblis », l'influx ne pourrait également se propager avec décrément ?

Nous avons exploré le nerf en l'excitant en différents points, ceci afin de montrer l'aspect de la réponse électrique globale tout le long du nerf et voir s'il y avait une conduction avec décrément.

Dans nos expériences, nous devions tenir compte du fait que la dégénérescence commence à partir du bout central des nerfs et que par conséquent, l'état fonctionnel d'un nerf plus ou moins dégénéré n'est pas le même aux différentes parties du nerf.

Le nerf étudié dans ces expériences est toujours le poplité externe et dans la partie qui n'a aucun embranchement. Le nerf a le même diamètre dans toute sa longueur.

PREMIERE EXPERIENCE

Nous excitons un nerf plus ou moins dégénéré, à mi-chemin de sa longueur et nous enregistrons aux deux bouts, central et périphérique. Nous constatons qu'à partir d'environ la vingtième heure

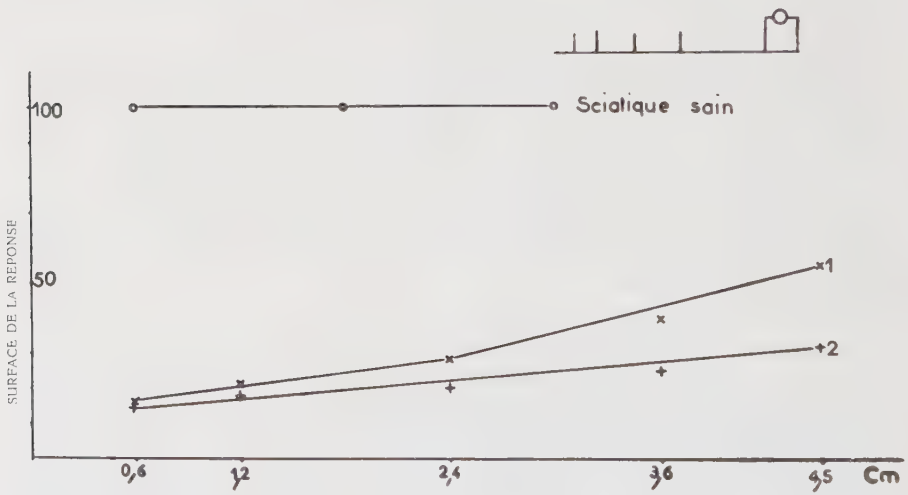
après la section du nerf, la réponse n'a plus la même valeur dans l'un et l'autre cas.

En effet, l'amplitude de la réponse électrique au bout périphérique est plus grande qu'au bout central. Ceci a pour cause la mort des fibres au bout central.

DEUXIEME EXPERIENCE

Nous mettons les électrodes réceptrices fixes au bout périphérique et nous excitons le nerf aux différents points à partir du bout central. Puis nous faisons la même expérience en inversant la position des nerfs et l'excitant à partir du bout périphérique et nous étudions la valeur de la réponse électrique dans les différents cas.

Dans ces expériences, nous prenons comme valeur de la réponse sa surface globale (*graphique 9*), en raison de la dispersion des



GRAPHIQUE 9 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis cinquante heures

Tracé 1 : Propagation normodromique
Tracé 2 : Propagation antidromique

réponses élémentaires des fibres du fait de leurs vitesses inégales. Pour le nerf poplité externe sain cette surface est constante, quel que soit le lieu de l'excitation. Pour mesurer la valeur de la réponse, nous photographions les réponses maximales et à l'aide du papier millimétré, nous calculons cette valeur.

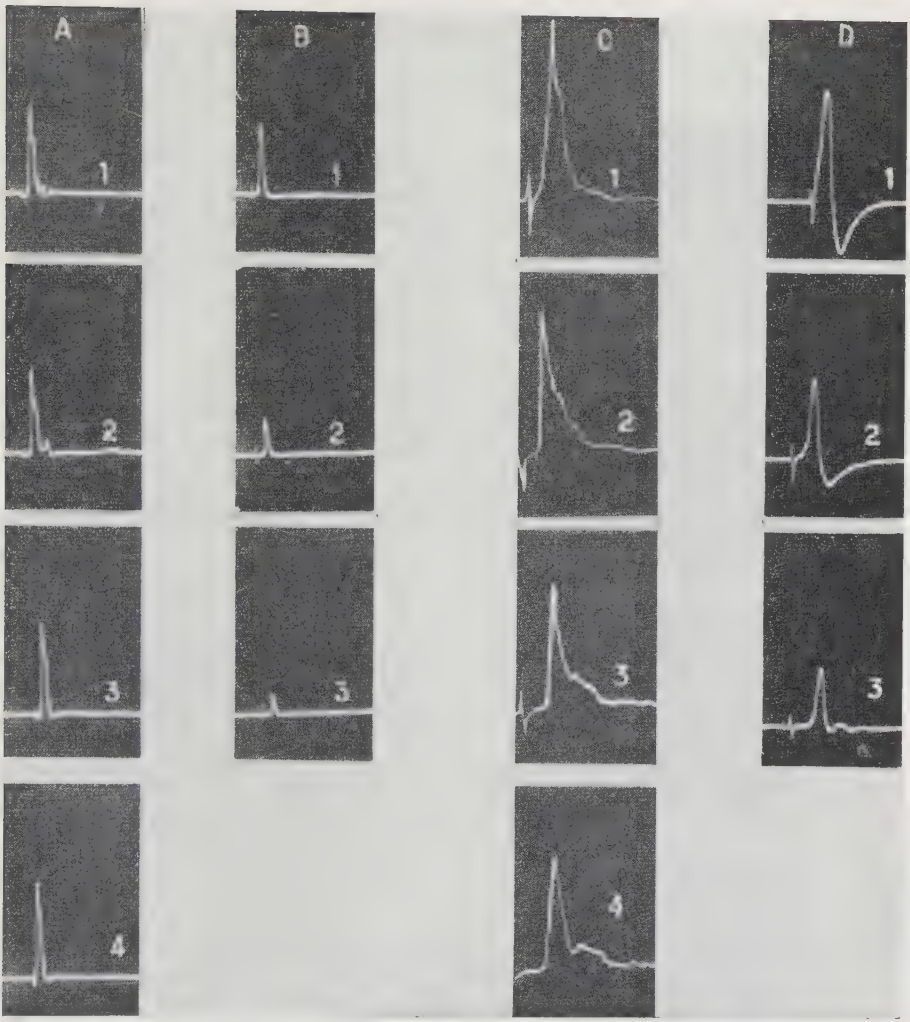


PLANCHE II

A : Sciatique poplité externe sain. Propagation homodromique sans décrément.
1, 2, 3 et 4 — Cathode à 0,6, 1.2, 2,4 et 3,6 cm du bout central.

B : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-neuf heures. Propagation antidromique avec décrément.
1, 2 et 3 — Electrode réceptrice à 2,5, 1,2 et 0,5 cm du bout central.

C : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis cinquante-cinq heures. Propagation antidromique avec décrément.
1, 2, 3 et 4 — Cathode à 4, 2,8, 1,7 et 0,6 cm du bout périphérique.

D : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures. Propagation homodromique avec décrément.
1, 2 et 3 — Electrode réceptrice à 3,5, 5 et 6,1 cm du bout central.

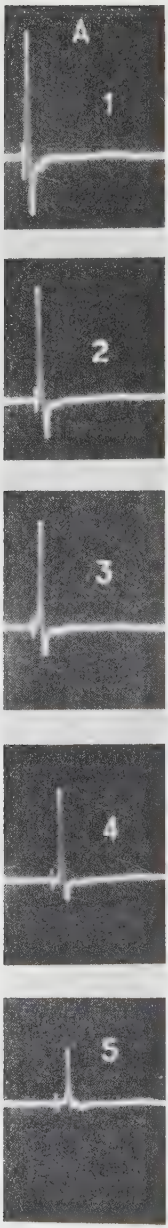


PLANCHE III

A : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures. Propagation normodromique avec décrément. 1, 2, 3, 4 et 5 — Cathode à 4,5, 3,6, 2,4, 1,2 et 0,6 cm du bout central.

RESULTATS

Nous constatons que quand nous écartons les électrodes excitatrices des électrodes réceptrices, la réponse globale enregistrée diminue de valeur, autrement dit, plus le chemin parcouru par la réponse électrique est long, plus sa valeur diminue.

Quand nous mettons les électrodes réceptrices au bout périphérique et que nous augmentons la distance entre ces électrodes et la cathode, c'est-à-dire que nous mettons la cathode de plus en plus près du bout central (propagation normodromique), la diminution de la valeur de la réponse globale est plus importante que dans le cas inverse (propagation antidromique), ce qui peut s'expliquer par le fait que la dégénérescence commence et progresse à partir du bout central. Mais le fait expérimental le plus intéressant, nous venons de le voir, est obtenu lorsque les électrodes réceptrices sont placés au niveau du bout central et que la cathode stimulatrice est déplacée de plus en plus vers l'extrémité périphérique, c'est-à-dire vers les régions de plus en plus saines du nerf (excitation antidromique), on constate alors une légère diminution de la réponse globale du nerf.

Peut-on en déduire que sur les nerfs dégénérés la réponse se propage avec décrément ? Nos expériences semblent s'inscrire en faveur d'une telle hypothèse. On peut considérer que dans nos expériences, deux facteurs sont en cause : le nombre des fibres excitables, qui serait plus élevé dans les parties de plus en plus périphériques, et la propagation avec décrément tout le long des fibres. Quand les électrodes réceptrices sont au bout périphérique (propagation normodromique), et que nous mettons la cathode de plus en plus près de l'extrémité central, ces deux facteurs (diminution du nombre des fibres et conduction avec décrément) jouent dans le même sens.

Par contre, lorsqu'on inverse la position du nerf et que l'on augmente progressivement le chemin parcouru par l'influx en mettant la cathode de plus en plus près du bout périphérique, la diminution de la réponse électrique ne saurait être expliquée que par le seul facteur de décrément.

CHAPITRE V

ETUDE DE LA FATIGABILITE DES NERFS EN VOIE DE DEGENERESCENCE

ACTION DU MILIEU

Les différents facteurs du milieu ont été étudiés en soumettant les nerfs à une stimulation répétitive de grande fréquence (250/s. 400/s.), et en prenant soin pour éviter le vieillissement et le dessèchement des nerfs dans la cuve.

1) ETUDE DU SEUIL D'EXCITABILITE

Nous avons constaté que la stimulation répétitive entraîne une augmentation du seuil d'excitabilité, la réponse maximale étant obtenue grâce à une augmentation progressive de l'intensité de stimulus. Cette réponse maximale décroît d'amplitude au cours de la stimulation.

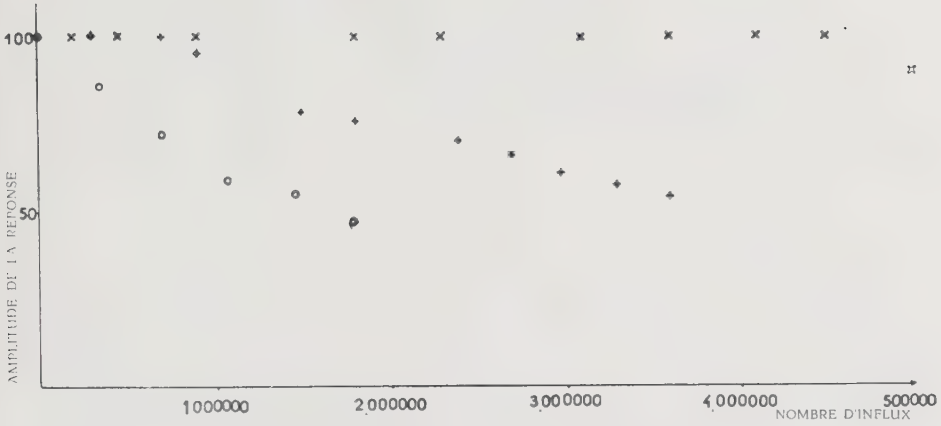
2) ETUDE DE LA FATIGABILITE

a) Fréquence d'excitation et fatigabilité

L'étude de l'excitabilité en fonction de la fréquence de stimulation nous a montré que ce facteur n'intervenait pas dans l'épuisement et la fatigue des nerfs. Seul la comparaison du nombre total d'influx produit aux différentes périodes de l'expérimentation doit être considérée dans l'étude de ces phénomènes.

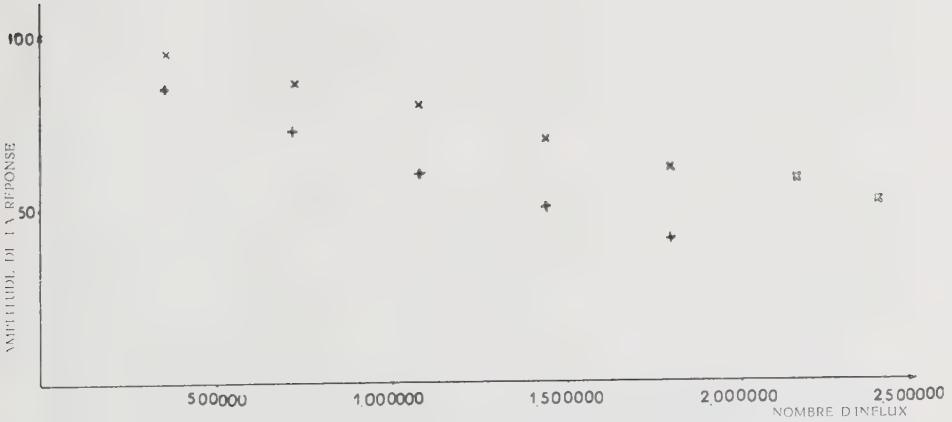
b) Influence du milieu sur la fatigabilité

Au cours de nos expériences, nous avons été frappé par la différence de fatigabilité constatée sur des nerfs plongés dans le sérum de bœuf et sur ceux conservés dans le sérum de lapin.



GRAPHIQUE 10 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures

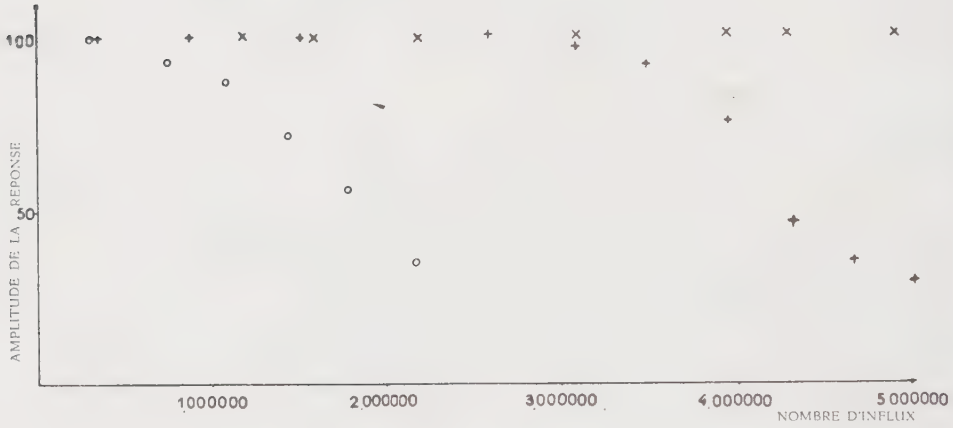
× : dans le sérum de lapin
\+ : dans le sérum de bœuf
o : dans la solution de Krebs



GRAPHIQUE 11 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis soixante-quinze heures

× : dans le sérum de lapin
\+ : dans le sérum de bœuf
Fr de stimulation : 400/s

En effet, alors qu'en milieu de sérum de bœuf, on constatait une fatigabilité et un épuisement des nerfs en voie de dégénérescence, à partir du deuxième jour après la section du bout central, cette fatigabilité n'apparaissait qu'à partir du troisième jour en milieu de sérum de lapin (*graphiques 10, 11 et 12*).



GRAPHIQUE 12 : Sciatique sain

× : dans le sérum de lapin
\+ : dans le sérum de bœuf
o : dans la solution de Krebs

Nous nous sommes demandés si cette différence n'était pas due à une substance quelconque, diffusée dans le sérum de l'animal après la section du nerf et au cours de la dégénérescence, qui contribuait à maintenir et assurer le fonctionnement de ces nerfs ?

Pour vérifier cela, nous avons repris l'expérience en utilisant le sérum des lapins sains, non opérés. Le résultat était le même qu'avec le sérum des lapins opérés, donc l'éventualité de l'action d'un facteur de ce genre était exclue. Puis nous avons pensé à la différence de la composition ionique des deux sérums.

En effet, il y a une très petite différence entre les taux des cations contenus dans les sérums de lapin et de bœuf. Par rapport au sérum de lapin, le sérum de bœuf contient plus de K^+ et moins de Na^+ :

TABLEAU I *

	Sérum de Bœuf	*Sérum de Lapin*
Ca++ (mEq/l.) ...	5,4	7,0
Mg++ (mEq/l.) ..	2,3	2,0
K+ (mEq/l.)	4,8	4,1
Na+ (mEq/l.)	142	158
Protéine totale (g/100 m-l.)	6,9	7,2

Il était donc nécessaire de savoir si ce n'était la quantité excessive de K^+ dans le sérum de bœuf qui rendait les nerfs plus fatigables.

Nous avons alors ajouté au sérum de lapin la différence de K^+ existant entre les deux sérums et nous avons repris avec le sérum ainsi enrichi les expériences précédentes. Les résultats n'étaient guère différents et cette petite différence de K^+ ne pouvait pas être responsable de la fatigue précoce des nerfs.

A quoi peut-on attribuer cette différence entre les effets des sérums de bœuf et de lapin, sur les nerfs de ce dernier animal, lors de leur dégénérescence ? Nous pensons plutôt à des protéines particulières, des enzymes ou des substances spécifiques, qui existeraient dans le sérum de l'animal et assureraient un fonctionnement plus durable des processus bioélectriques du nerf. Autrement le nerf d'un animal serait en quelque sorte adapté au sérum même de cet animal.

On peut supposer que l'ensemble des substances contenues dans le sérum d'une espèce animale assure et protège au mieux la marche des transports actifs au sein des nerfs des animaux de cette espèce et que parmi ces substances les protides ont sans doute leur propre rôle à jouer, surtout lorsqu'il s'agit d'assurer le fonctionnement prolongé des nerfs.

Une autre observation est que le vieillissement des nerfs de lapin conservés dans le sérum de bœuf, est plus rapide que celui de ceux conservés dans le sérum de lapin. Le vieillissement est encore plus précoce quand les nerfs sont conservés dans une solution de Krebs.

* Cf., *Handbook of Biological Data*, 1956.

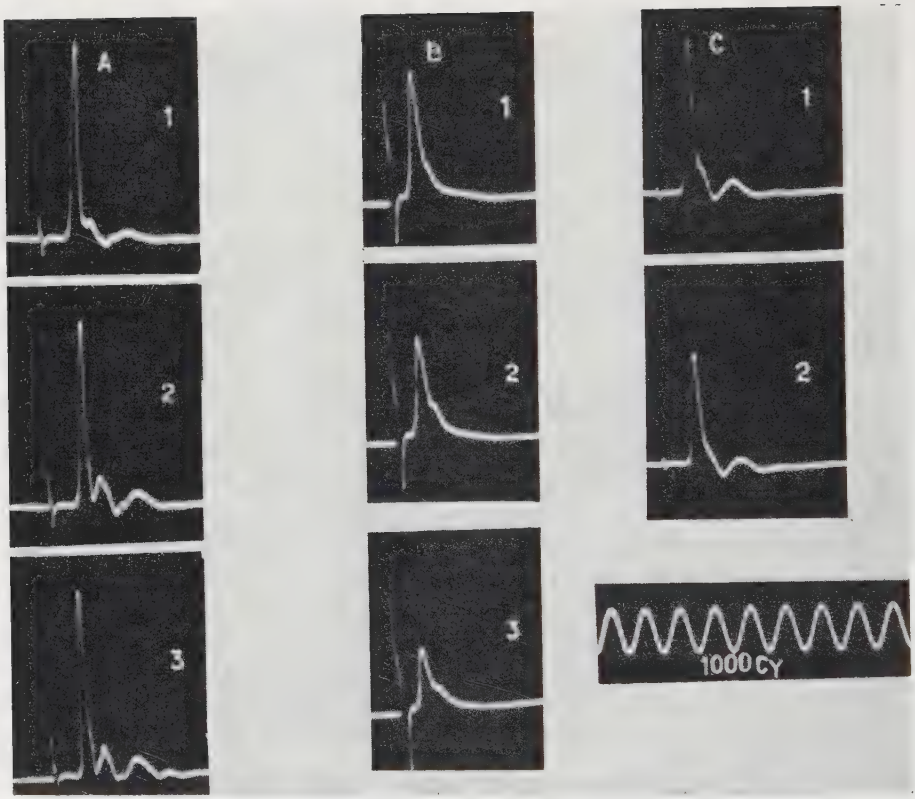


PLANCHE IV

A : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis cinquante-deux heures. Sérum de lapin — Excitation maximale à 400/sec.

1 : la réponse au début de l'expérience.

2 et 3 : les réponses après quarante-cinq et cent-vingt minutes d'excitation.

B : Sciatique poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures. Sérum de bœuf — Excitation à 400/sec.

1 : la réponse au début de l'expérience.

2 et 3 : les réponses après trente et quatre-vingts minutes d'excitation.

C : Sciatique poplité externe sain. Solution de Krebs. Excitation maximale à 400/sec.

1 : la réponse au début de l'expérience.

2 : la réponse après quarante-cinq minutes d'excitation.

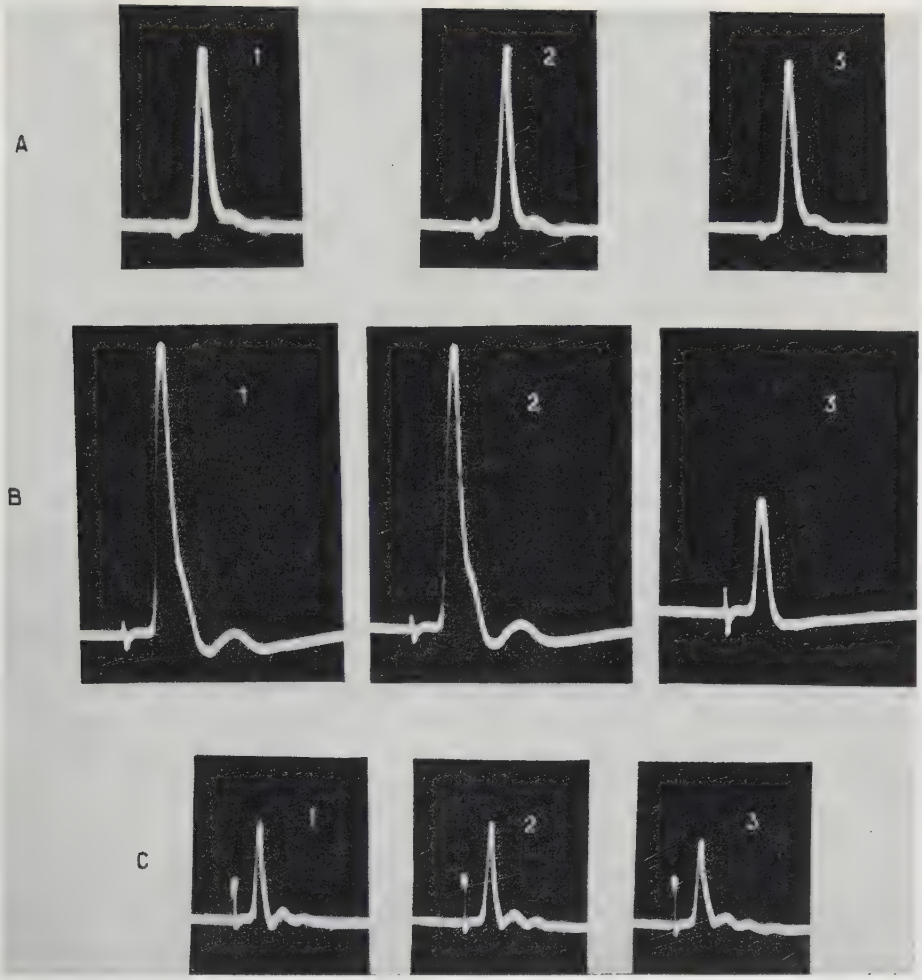


PLANCHE V

A : Poplité externe sain dans le sérum de lapin. Excitation à 400/sec.
1 : la réponse électrique au début de l'expérience.
2 et 3 : la réponse après quatre-vingt-dix et cent-quatre-vingts minutes d'excitation à 400/sec.

B : Poplité externe sain dans le sérum de bœuf. Excitation à 400/sec.
1 : la réponse électrique au début de l'expérience.
2 et 3 : la réponse après quatre-vingt-dix et cent-quatre-vingts minutes d'excitation à 400/sec.

C : Poplité externe en voie de dégénérescence depuis soixante-douze heures. Sérum de lapin.
1 : la réponse électrique au début de l'expérience.
2 et 3 : la réponse après trente et soixante minutes d'excitation.

Nous avons, en effet, conduit quelques expériences en utilisant la solution de Krebs qui ne comporte que des constituants minéraux. Dans cette solution, les nerfs sont encore plus épuisables et plus fatigables que dans le sérum de bœuf.

En conclusion, d'après ces expériences, nous pensons qu'à condition de prendre les précautions classiques qui assurent le fonctionnement normal et prolongé des nerfs, surtout en utilisant le sérum même de l'animal pour conserver et humecter ceux-ci, il n'y a pas de fatigabilité au niveau des nerfs sectionnés au moins jusqu'au troisième jour. Ce n'est que dans les dernières heures avant la disparition complète de toute réponse électrique qu'on constate un épuisement et une fatigue assez rapide, ceci probablement à cause de la diminution des réserves métaboliques.

Signalons également que dans cette série d'expériences et au cours des premières minutes d'excitation, on constatait parfois, d'abord une augmentation de la réponse globale qui précédait sa diminution. Nous avons considéré ce fait, retrouvé de temps à autre et comme une phase d'accommodation du nerf aux conditions nouvelles dans lesquelles il se trouve placé, c'est-à-dire l'atmosphère de la cuve.

En effet, si on attend quelques instants après avoir placé le nerf dans la cuve et si on produit alors une stimulation, on constate que cette augmentation initiale de la réponse électrique ne se produit plus, le nerf s'étant en quelques sortes stabilisé.

DISCUSSION

Il y a d'importants échanges ioniques entre la fibre nerveuse et le milieu dans lequel elle se trouve et cela même à l'état de repos. Les flux d'entrée et de sortie sont égaux à l'état de repos. Cependant, il est évident que dans les conditions des expériences *in vitro* comme les nôtres, sur les nerfs isolés, le bilan des ions n'est pas nul et que les fibres perdent progressivement de leur potassium interne, cela à cause de l'altération relative des conditions de leur fonctionnement. Il en résulte le vieillissement progressif de la préparation et la diminution de la réponse électrique des fibres, après dissection du nerf.

En effet, comme nous l'avons signalé précédemment, nous avons remarqué au cours de nos expériences que le vieillissement des nerfs disséqués, tout au moins au point de vue électrophysiologique, est plus marqué quand le nerf se trouve dans un sérum étranger

ou dans la solution minérale de Krebs que pour le sérum propre de l'animal. Nous n'avons pas fait une étude particulière de la différence quantitative de la valeur des réponses des nerfs conservés dans les différents sérums et nous n'avons pas fait d'étude statistique à ce sujet, mais dans plusieurs cas nous avons observé que la diminution de la réponse électrique des nerfs est moins grande pour les nerfs restés dans le sérum propre de l'animal que pour ceux restés dans le sérum étranger.

Ce fait est-il dû à une perte plus importante des ions K^+ interne des fibres dans le milieu extérieur étranger ? Nous pensons que dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de l'attribuer à un seul facteur quelconque. Il est bon de rappeler que dans une autre partie de nos recherches consacrées à l'étude de l'action d'une hormone qui intervient dans le perméabilité de la membrane cellulaire (Désoxycorticostérone), nous n'avons trouvé aucun effet avec des doses physiologiques et c'est seulement en utilisant des doses énormes que nous avons constaté une action pharmacodynamique de l'hormone sur la réponse électrique des fibres nerveuses.

Donc, la question reste toujours posée; il est probable que tout un ensemble de facteurs intervenants dans le métabolisme des fibres soit responsable de cette différence entre l'effet des divers sérums.

Que peut-on dire de nos expériences sur la fatigabilité des nerfs en voie de dégénérescence ?

Le nerf est normalement infatigable, c'est une notion classique; cette infatigabilité est due à son très faible métabolisme. Les mesures effectuées avec l'aide des ions marqués (radio-actifs) sur la fibre géante ont montré que pendant le passage de l'influx un nombre considérable d'ions passe à travers la membrane nerveuse : 240.000 ions de Na^+ et autant d'ions K^+ passe à travers un micron carré de la surface de la membrane à chaque influx.

L'entrée des ions Na^+ et la sortie des ions K^+, ainsi que les transferts ioniques dans le sens inverse après le passage de l'influx, résultent des changements successifs de la perméabilité de la membrane. Cependant, l'énergie nécessaire pour assurer les mécanismes biochimiques, encore mal connus, qui déclenchent ces mouvements ioniques, est très faible, ce qui permet à un nerf isolé de fonctionner pendant un temps relativement long. Cette énergie faible, fournie par le métabolisme et nécessaire pour le fonctionnement des fibres nerveuses, assure l'infatigabilité du nerf.

Ainsi, on pourrait considérer la fatigue du nerf comme le résultat d'une intoxication protoplasmique des fibres nerveuses ou

bien du manque de facteurs nécessaires pour son métabolisme. C'est ainsi que s'explique la fatigue du nerf sectionné à partir du troisième jour. Sa réserve métabolique diminue et il lui manque des facteurs métaboliques nécessaires pour assurer son fonctionnement pendant un temps assez long.

En ce qui concerne l'effet du milieu extérieur et la différence observée entre le nombre total d'influx produits dans les différents milieux, nous sommes également en présence de facteurs spécifiques du milieu des nerfs dont la nature reste à découvrir.

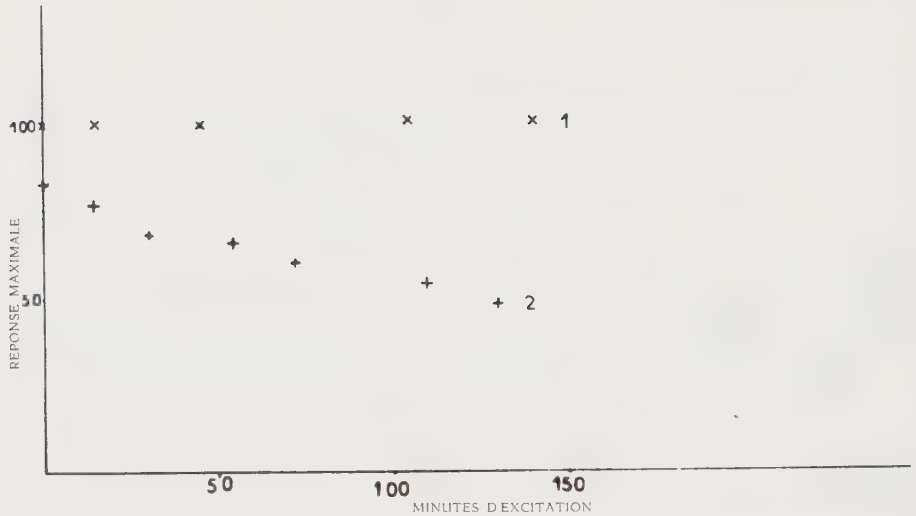
CHAPITRE VI

EFFET DE LA SUPPRESSION DE LA CIRCULATION SANGUINE SUR LES NERFS EN VOIE DE DEGENERESCENCE

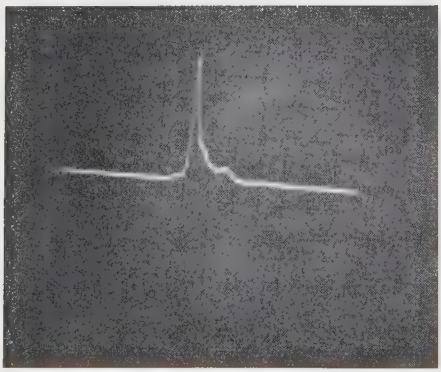
Avant d'aborder le rôle éventuel des différentes hormones et en particulier les hormones cortico-surrénales, il nous a semblé important d'examiner quelle était la part des modifications de la vascularisation du nerf dans ces mécanismes.

Pour ce faire nous avons comparé le fonctionnement électrophysiologique des deux nerfs sciatiques poplités externes, l'un étant privé totalement de toute vascularisation et sectionné à ses deux bouts, l'autre étant uniquement sectionné au niveau de son extrémité centrale.

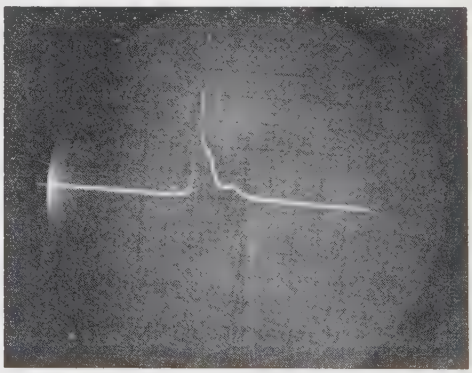
Nous avons pu ainsi mettre en évidence une nette différence dans les résultats obtenus à ces deux niveaux, en particulier le fait que la valeur de la réponse du nerf dégénéré sans vaisseaux est inférieure à celle du nerf ayant une vascularisation intacte.



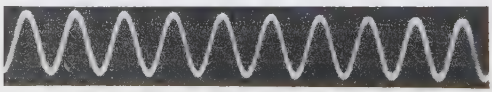
GRAPHIQUE 13 : Sciatique en voie de dégénérescence depuis vingt-six heures
1 : Circulation intacte ; 2 : Sans vaisseaux
Fr de stimulation : 250/s



Poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures (circulation intacte)



Poplité externe en voie de dégénérescence depuis quarante-huit heures (sans circulation)



1.000 Cy

CHAPITRE VII

ACTION D'UNE HORMONE CORTICO-SURRENALE (DESOXYCORTICOSTERONE) SUR LES NERFS EN VOIE DE DEGENERESCENCE

Nos expériences concernant l'effet de la circulation sanguine sur la dégénérescence, ainsi que les travaux sur les relations entre le métabolisme des nerfs et la durée de la dégénérescence, nous ont amené à rechercher le rôle que pourraient jouer éventuellement les différentes hormones dans le déroulement de la dégénérescence.

Deux sortes de travaux, d'une part les expériences *in vitro* sur l'action des stéroïdes de la corticosurrénale sur le potassium cellulaire (Stolkowski et Reinberg, 1958) et, d'autre part, les travaux concernant le changement très rapide du taux de K^+ dans les nerfs sectionnés (Krnjevic, 1957), nous ont donné l'idée de rechercher l'action de ces hormones sur les nerfs en voie de dégénérescence.

En effet, d'après les travaux récents, une action directe des corticostéroïdes sur le taux de potassium cellulaire est indiscutable. Parmi ces hormones, nous aurions préféré examiner d'abord l'aldostérone qui exerce une action intense dans l'appauvrissement des tissus en potassium; mais ne l'ayant pas trouvé dans le commerce, nous nous sommes contentés d'essayer la désoxycorticostérone, l'hormone beaucoup moins active que l'aldostérone, dans le métabolisme des électrolytes.

Nous avons procédé à deux séries d'expériences, l'une *in vitro* et l'autre *in vivo,* mais nous avons dû renoncer assez vite aux expériences *in vitro* à cause de l'action sur les nerfs des solvants qui accompagnaient l'hormone.

La présence de ces solvants (alcool benzylique et acétamide), bien qu'en dose assez faible, faussait les résultats acquis, car nous avons constaté l'action plus ou moins nocive qu'ils avaient sur les nerfs.

Dans les expériences *in vivo*, après avoir sectionné le sciatique d'un côté, nous avons procédé à des injections intramusculaires répétées d'acétate de désoxycorticostérone, deux à trois fois par jour, et ensuite nous avons suivi le déroulement de la dégénérescence en comparant les réponses des nerfs et la durée totale de la disparition complète de tout signe électrique dans les différents nerfs. N'ayant pas trouvé de différences sensibles avec les doses faibles, nous avons été obligé d'augmenter la quantité d'hormone injectée et c'est avec une injection d'environ 10 mg/kg d'animal par vingt-quatre heures qu'on a trouvé des différences sensibles et avec une marge suffisante entre les sciatiques sectionnés des animaux traités et ceux des animaux témoins. Il faut noter que cette différence devient marquée surtout à partir du deuxième jour.

Nous avons trouvé une accélération de la disparition des réponses électriques chez les nerfs des lapins sous régime hormonal (*Tableau II*). En effet, au bout du deuxième jour après section, la réponse des nerfs sectionnés et traités avec la désoxycorticostérone était nettement moins ample que celle des nerfs sectionnés témoins. De même la réponse disparaissait complètement plusieurs heures avant la disparition des signes électriques chez les témoins.

Tableau II

	Sectionnés depuis 48-50 heures %	*Sectionnés depuis 70-75 heures* %	*Sectionnés depuis 75-80 heures* %
Sciatiques sectionnés témoins. Hauteur de la réponse par rapport aux nerfs sains.	51 55 62	11 12 16	5 7 10
Sciatiques sectionnés des lapins traités avec 60 à 100 mg de désoxycorticostérone. Hauteur de la réponse par rapport aux nerfs sains.	13 32 34	0 0 3	0 0 0

Nous pensons que ces expériences sont à rapprocher du rôle joué par cette hormone dans le transport des électrolytes des cellules. C'est probablement l'excrétion de potassium des fibres sectionnées qui est accélérée sous l'action de l'hormone.

Il en résulterait la diminution et la disparition précoce de la réponse électrique des nerfs.

L'effet de l'hormone ne pourra pas être le même sur un nerf sain qui peut maintenir son équilibre ionique, que sur un nerf en voie de dégénérescence qui perd de façon irréversible son potassium et dans lequel déjà les processus biochimiques des transports actifs des ions sont perturbés.

DISCUSSION

Le potassium joue un grand rôle dans le métabolisme général des fibres nerveuses. La fibre nerveuse au moment de l'excitation perd du potassium et elle en fixe pendant le repos. Elle chasse activement de son intérieur les ions Na^+ qui y pénètrent pendant l'excitation, ou par la diffusion, et garde ainsi ses gradients internes d'ions K^+ et Na^+.

Ces transports actifs, qui s'effectuent contre un gradient électrochimique, sont en relation étroite avec le métabolisme des fibres nerveuses, c'est ainsi que par exemple la sortie de Na^+, qui est un phénomène actif, dépend de la glycolyse.

La nature exacte des transporteurs assurants ces mouvements ioniques n'est pas encore bien connue; cependant, il semble bien que dans ces transports actifs des cations les corticoïdes pourraient intervenir. En effet, comme nous avons rappelé précédemment, les recherches effectuées ces dernières années montrent que les facteurs hormonaux interviennent dans le passage du potassium à travers la membrane cellulaire. Les hormones cortico-surrénales, qui jouent un rôle important dans le métabolisme de l'eau et des sels (minéralocorticoïdes), agissent non seulement au niveau des reins pour empêcher la réabsorption tubulaire des ions K^+, mais également au niveau de la membrane cellulaire et s'opposent à la pénétration du potassium dans les cellules.

Il faut noter également que des facteurs comme le pH, la concentration en glucose ou en acide pyruvique et les variations du milieu extracellulaire en potassium, peuvent modifier en partie l'action de ces hormones sur le potassium cellulaire (J. Stolkowski et A. Reinberg).

De ces recherches il résulte qu'il est difficile de maintenir la concentration normale des ions K^+ des fibres nerveuses sous l'effet d'un excès d'hormones corticosurrénales.

On peut conclure que nos expériences à ce sujet montrent un exemple de l'action des facteurs hormonaux sur la perméabilité de la membrane des fibres nerveuses.

En sectionnant le nerf, l'effet de l'hormone sur les transports des ions, tout au moins en ce qui concerne les ions K^+, devient irréversible et sur un tel nerf en voie de dégénérescence qui perd irréversiblement du potassium, on peut observer le rôle joué par l'hormone dans le passage des ions à travers la membrane.

Il est bon cependant de se rappeler que, dans nos expériences, les doses de la désoxycorticostérone injectées sont bien plus élevées que la concentration physiologique habituelle de cette hormone dans le sang; donc, à part l'action physiologique hormonale, il pourrait s'agir également d'un effet pharmacodynamique de l'hormone.

Il faut également rappeler l'effet de la désoxycorticostérone sur les capillaires et se demander si l'accélération de la dégénérescence sous l'action de l'hormone n'est pas due à l'action constrictive de cette hormone sur les vaisseaux du nerf. Nous savons, en effet, que la désoxycorticostérone et les autres hormones corticoïdes augmentent les effets vasoconstricteurs de l'adrénaline (J. Vanatta et Cotta, K. Lecomte, J. Dresse, A. et H. Vancauwenberge, etc...). C'est ainsi que chez l'Homme, l'administration des doses importantes de ces corticoïdes produit parfois des accidents d'hypertension artérielle.

Nous signalons également les recherches qui ont été faites au sujet des altérations fonctionnelles des nerfs périphériques chez la Grenouille et le Rat surrénalectomisés et en état d'asthénie (J. Cerf, C. Assela et G. Rapuzzi).

Ces auteurs ont montré que le nerf de la grenouille surrénalectomisée présente tout un ensemble caractéristique d'altérations fonctionnelles : l'élévation du seuil d'excitation, l'allongement de la période réfractaire, le ralentissement de la vitesse de conduction et la fatigabilité.

Ces altérations, dues au déséquilibre ionique des fibres nerveuses, sont reversibles sous l'action d'une solution restauratrice (Liquide de Ringer - Solution isotonique de NaCl).

Nous savons que chez les animaux surrénalectomisés on observe un abaissement des ions Na^+ et Cl^- et une élévation de taux des ions K^+ dans le sérum. D'après Cerf, les altérations fonctionnelles des nerfs des animaux surrénalectomisés sont dues au déséquilibre des ions Na^+. Ceci rappelle les expériences de Lorente de No, Hodgkin et Katz sur le nerf de grenouille et l'axone géant de céphalopodes, montrant la relation qui existe entre la concentration externe des ions Na^+ et les caractéristiques du potentiel d'action.

Quoi qu'il en soit, il nous semble que la cause des modifications des propriétés électrophysiologiques et celle de l'altération fonctionnelle du nerf des animaux surrénalectomisés ou, au contraire, sous l'action exagérée des hormones corticosurrénales, doit être recherchée dans le déséquilibre Na^+/K^+ existant de part et d'autre de la membrane nerveuse excitable.

CHAPITRE VIII

ACTION D'UNE ADMINISTRATION DE TRICRESYLPHOSPHATE SUR LES NERFS PERIPHERIQUES DE LAPIN

SES ANALOGIES ET SES DIFFERENCES AVEC LA DEGENERESCENCE NERVEUSE

Les polynévrites toxiques et les paralysies dues au Triorthocrésylphosphate (T.C.P.) a été le sujet de nombreuses publications médicales. L'utilisation de Tricrésylphosphate, dans les huiles industrielles et alimentaires, a été la cause de plusieurs épidémies massives de paralysies et de polynévrites. D'après ces études concernant l'intoxication provoquée par l'ingestion d'huile contenant du Tricrésylphosphate chez l'Homme, il nous a paru intéressant d'étudier l'effet qu'il peut avoir sur les nerfs périphériques de lapin et établir les analogies probables qui pourraient exister entre la dégénérescence wallérienne et une intoxication avec cette substance.

Les polynévrites dues au triorthocrésylphosphate, ont été signalées dès la fin du siècle dernier. Au cours de notre siècle, l'intoxication par cette substance à fait de très nombreuses victimes dans plusieurs pays. C'est ainsi qu'à part des cas sporadiques observés en Allemagne et en France pendant la deuxième guerre mondiale, plusieurs épidémies de polynévrite provoquées par le T.O.C.P. ont été constatées dont la dernière, particulièrement tragique, s'est produite en 1958 au Maroc.

La cause de ces intoxications était souvent la consommation des huiles industrielles qui ont été employées et substituées aux huiles naturelles dans la préparation des aliments. Nous rappelons que dans certaines industries on ajoute du T.O.C.P. (qui a des propriétés plastifiantes) aux huiles industrielles.

D'autres variétés d'intoxications ont été observées également (Polynévrites dues au gingembre mêlé aux huiles industrielles contenant du T.O.C.P.). Dans les diverses variétés d'intoxications avec ce toxique, on constate des troubles paralytiques qui sont la conséquence des polynévrites. Les polynévrites qui résultent de ces intoxications sont caractérisées par des paralysies des membres supérieurs et inférieurs. Quelques travaux cliniques ont montré qu'à part l'atteinte des nerfs périphériques, l'intoxication lèse également les cellules des cornes antérieures de la moelle et les voies pyramidales (Guillain et Mollaret), et souvent on observe des troubles irréversibles et incurables. Il ne faut d'ailleurs pas considérer ces troubles nerveux provoqués par le T.O.C.P. comme des polynévrites pures.

L'étude de l'aspect électrologique de cette intoxication constitue une grande partie des travaux qui ont été faits dans ce domaine. Ces études comportent l'appréciation de l'hypoexcitabilité et l'inexcitabilité, et la détermination des seuils d'excitation des nerfs et des muscles; il y a d'ailleurs de rares recherches sur les changements de la chronaxie des nerfs et des muscles intoxiqués (Guillain et Mollaret; Slomic).

De l'ensemble de ces recherches, il résulte que dans les différents cas et selon la gravité de l'intoxication, les secousses musculaires deviennent plus ou moins lentes et progressivement les nerfs et les muscles perdent leur excitabilité.

Au point de vue clinique humaine, nous rappelons brièvement que dans la plupart des cas, après l'ingestion de ce toxique, on observe des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, nausées...), puis il y a une phase de latence qui dure plusieurs jours.

Ensuite, la paralysie commence. Les muscles des orteils et du pied sont touchés les premiers. La paralysie est bilatérale et suivant la gravité de l'intoxication atteint progressivement les muscles extenseurs et fléchisseurs des orteils et de la jambe et, dans les cas graves, les muscles proximaux. Quelques jours après la paralysie des membres inférieurs, les membres supérieurs sont également touchés. On a signalé aussi des perturbations de la sensibilité. Dans ces territoires, touchés par l'effet du toxique, les réflexes sont perturbés et progressivement abolis.

Les différentes étapes de cette intoxication étant donc parfaitement codifiées sur le plan clinique, il nous a semblé intéressant d'étudier le comportement électrophysiologique du nerf, d'une part sur l'animal soumis à cette intoxication, d'autre part, sur le nerf intoxiqué *in vitro*.

I. - EXPERIENCES "IN VIVO"

Dans une série d'expériences, le T.C.P. est introduit par voie intestinale (régime alimentaire contenant du T.C.P.) et, dans l'autre, par voie intrapéritonéale.

La première difficulté était d'ordre technique, en effet, lors des premiers essais, les animaux mouraient un ou deux jours après le début de l'intoxication, et ceci à cause des doses très importantes de T.C.P. (1 cm^3/kg par vingt-quatre heures).

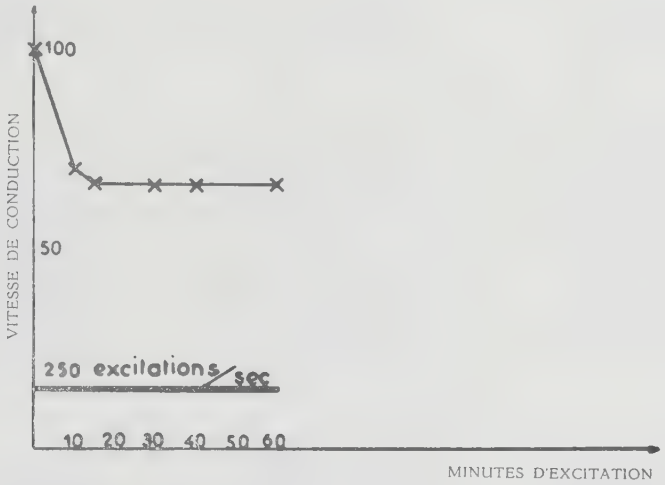
Avec une dose de 0,2 cm^3/kg en vingt-quatre heures (injection intrapéritonéale de T.C.P. pur), les animaux, tout en perdant progressivement de leur poids, survivaient mais présentaient des signes d'atteinte nerveuse. Après une durée plus ou moins longue (intoxication pendant deux à dix jours), les nerfs étaient disséqués et étudiés. Les résultats obtenus chez les lapins sous régime alimentaire contenant du T.C.P. étaient identiques. Les animaux montraient toujours une hypotonie qui devenait générale et progressivement la paralysie les gagnait complètement. Les résultats acquis sont les suivants :

1° La première constatation est l'aspect plus dispersé de la réponse de ces nerfs; d'où la diminution de la vitesse de propagation par rapport aux nerfs sains (analogie avec le nerf dégénéré).

2° Nous avons mis ces nerfs à l'épreuve de l'excitation fréquente et prolongée. L'augmentation de la période réfractaire ne permet pas de les exciter avec une très grande fréquence (400 s. par exemple) ainsi, avec l'excitation à une fréquence de 250 /s., nous avons observé une assez rapide diminution de la réponse globale des nerfs. Le nombre d'influx produit était nettement diminué par rapport aux nerfs sains. Dans les conditions habituelles de nos expériences, ces nerfs produisaient cinq à dix fois moins d'influx que les nerfs sains, et en moyenne, après la production de 500.000 influx, la réponse diminuait de moitié.

3° Souvent, après quelques minutes d'excitation du nerf à grande fréquence (100 - 200 - 250/s.), une fatigue de conduction apparaît. La vitesse de propagation diminue progressivement (*graphique 14*), et une cassure s'inscrit sur la réponse qui se divise en deux ou plusieurs parties. Dès qu'on diminue la fréquence de stimulation, la réponse devient grande et synchrone. On peut donc en déduire que la fatigabilité des différents groupes de fibres qui constituent ces nerfs n'est pas identique, ce dont témoigne l'existence de plusieurs sommets sur la réponse du nerf.

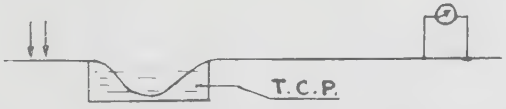
4° Chez les nerfs de lapins, qui sont restés plusieurs jours (sept à dix jours) sous l'effet de T.C.P., l'aspect de la réponse change sensiblement; on voit notamment que les fibres les plus rapides sont touchées les premières et que c'est leur voltage qui diminue le plus (analogie avec le nerf dégénéré).



GRAPHIQUE 14 : Sciatique d'un lapin qui a été sous régime de T.C.P. depuis deux jours

II. - EXPERIENCE "IN VITRO"

Dans une première série d'expériences nous avons mis le nerf entier dans un sérum contenant du T.C.P. (1 cm³ de T.C.P. + 9 cm³ du sérum), et nous avons observé régulièrement les réponses électriques globales du nerf. Dans une deuxième série d'expériences nous avons soumis seulement un fragment de nerf (1 cm environ) à l'action du T.C.P. pur, et nous avons suivi les modifications de la réponse électrique dans les mêmes conditions que précédemment.



Ces expériences nous ont donné des résultats qualitatifs d'un intérêt relatif. En effet, dans les deux séries d'expériences après un temps dans lequel la réponse reste inchangée (entre vingt et quarante minutes environ), on observe la diminution et la dispa-

rition assez rapide de la réponse électrique et, en quelques minutes, le nerf devient complètement inexcitable sur toute sa longueur (*Planche VII*). Dans nos expériences, cet effet toxique du T.C.P. était irréversible et le nerf, même après être lavé et avoir passé plusieurs heures dans le sérum, ne donnait plus aucune réponse électrique.

DISCUSSION

L'effet inhibiteur du T.C.P. sur la cholinestérase du sérum a été montré et étudié dès 1941 par plusieurs auteurs (Bloch; H. Earl et Thompson; Alridge; Davison). Plus récemment, les études biochimiques de Benabadji lors de l'intoxication massive avec le T.C.P. au Maroc en 1959 (citées par Slomic), sur le taux de cholinestérase du sérum et celui de la cholinestérase cellulaire, ont montré une chute de l'activité cholinestérasique, ainsi qu'une élévation du taux de l'ion Mg dans le sérum qui résulterait de son passage de l'intérieur des cellules dans le sérum. En ce qui concerne l'effet du T.O.C.P. sur la cholinesterase cellulaire, au niveau de la plaque motrice, son action est beaucoup moins évidente; cependant, d'après Davison, Earl et Thompson, il semble qu'il y ait également une inhibition partielle de la cholinesterase cellulaire par ce toxique.

Nachmansohn et ses collaborateurs ont montré la corrélation qui existe entre le potentiel d'action et l'activité enzymatique des nerfs. Ils ont, en particulier, étudié l'action de quelques substances inhibitrices de cholinestérase (Esérine - Prostigmine - Di-iso-propyl fluorphosphate ou D.F.P.) sur le potentiel d'action et sa propagation. D'après ces études qui ont été faites sur l'axone géant de seiche ainsi que sur quelques nerfs de grenouille et de mammifère, il semble que ces substances empêchent la production et la propagation de l'influx.

Lorente de No a traité le sciatique de grenouille avec une solution de l'acétylcholine et n'a observé aucun effet sur la conduction de l'influx. Ce résultat négatif est dû à l'imperméabilité de la gaine de myéline à l'acétylcholine. Selon la conception de Nachmansohn, l'acétylcholine est responsable des modifications de la perméabilité de la membrane nerveuse lors de la propagation de l'influx. Elle se trouve à l'intérieur des fibres et intervient ainsi dans les processus de la conduction nerveuse. Donc, en traitant les fibres nerveuses avec les substances inhibitrices de la cholinesterase, on pourrait empêcher la destruction de l'acétylchonine et, par conséquent, obtenir une dépolarisation durable de la membrane et la disparition de la propagation de l'influx.

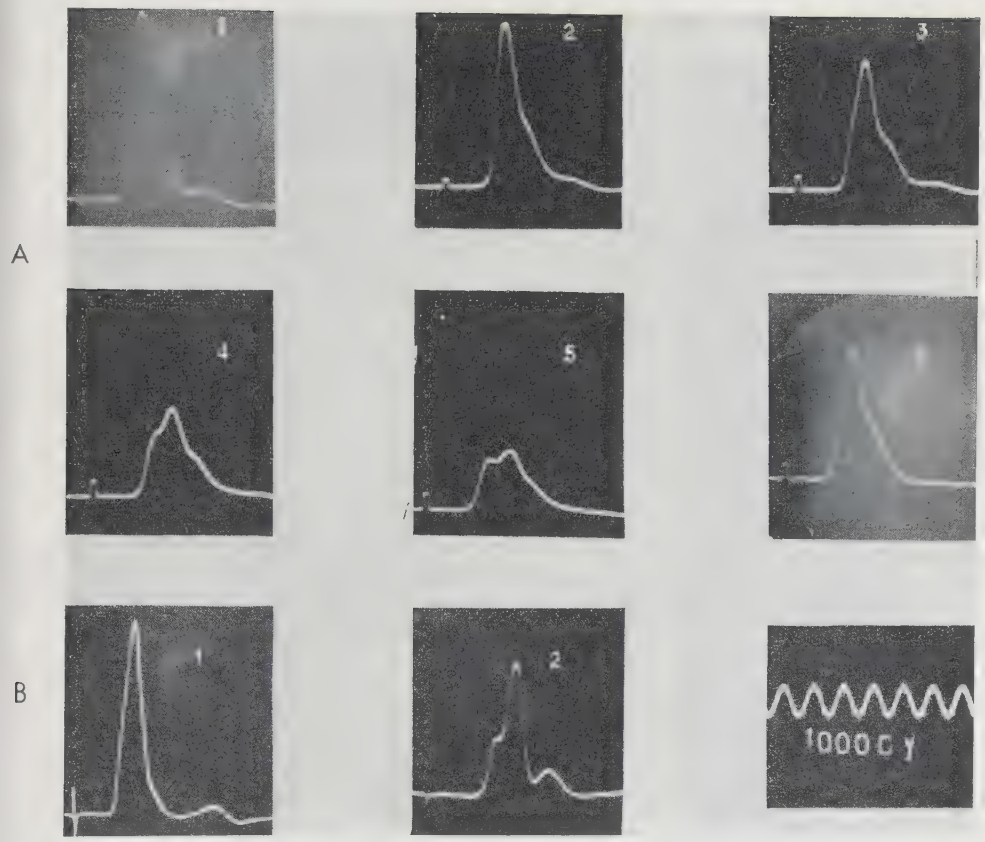


PLANCHE VI

A : Sciatique poplité externe d'un lapin qui a été sous régime alimentaire de T.C.P. pendant deux jours — Sérum de bœuf.

1 : la réponse électrique au début de l'expérience.

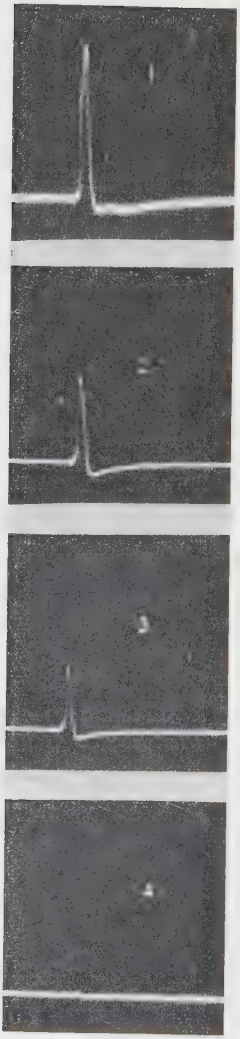
2, 3, 4 et 5 : les réponses après 5, 15, 30 et 45 minutes d'excitation à 250/sec.

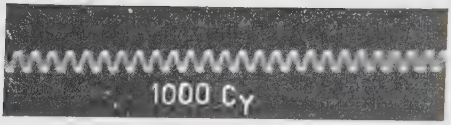
6 : les réponses après 5 minutes de repos (récupération partielle).

B : Sciatique poplité externe d'un lapin intoxiqué par le T.C.P. (injection intrapéritonéale de 0,2 cm^3/kg à 24 heures pendant deux jours) — Sérum de bœuf.

1 : la réponse électrique au début de l'expérience.

2 : la réponse après 15 minutes d'excitation à 250/sec.





1 : Réponse électrique globale avant l'effet du T.C.P.

2 : 30 minutes après l'établissement du bloc toxique.

3 : 35 minutes après l'établissement du bloc toxique.

4 : 40 minutes après l'établissement du bloc toxique.

PLANCHE VII

C'est ainsi que l'ésérine, en quantité suffisante, fait disparaître de façon réversible le potentiel d'action.

Les résultats de nos expériences avec le T.C.P., en ce qui concerne l'aspect des réponses globales des nerfs intoxiqués, et le fait que ces nerfs sont incapables de fonctionner pendant un temps assez long, rappellent les conceptions de NACHMANSOHN. Il est possible que l'effet inhibiteur du T.C.P. sur la cholinesterase soit une des causes de cette perturbation de la réponse électrique des nerfs intoxiqués.

Au point de vue histologique, l'intoxication avec le T.C.P. produit une démyélinisation des nerfs périphériques et même parfois des lésions au niveau du cylindraxe. La gaine de myéline se fragmente et éventuellement peut disparaître complètement (GUILLAIN et BERTRAND). D'après ces recherches histologiques, les fibres à grand diamètre et motrices sont plus touchées que les fibres fines et sensitives.

Nous constatons ainsi que le T.C.P. agit non seulement sur le taux de la cholinesterase, qui est d'après la théorie chimique de NACHMANSOHN d'une importance capitale pour la conduction de l'influx, mais produit également des lésions histologiques sur la gaine de myéline qui pourraient également modifier l'aspect électrophysiologique du nerf.

Le résultat de nos expériences concernant la diminution de la vitesse de l'influx dans les nerfs intoxiqués par le T.C.P. est en accord avec l'effet démyélinisant de ce poison.

En effet, d'après la théorie saltatoire, nous savons que la vitesse de l'influx dans les fibres nerveuses myélinisées est en rapport avec la longueur des internœuds. Plus la distance entre les nœuds de RANVIER est grande, plus la vitesse de l'influx est élevée. Il nous paraît donc normal que dans les nerfs intoxiqués avec le T.C.P., dont la gaine de myéline est probablement interrompue entre les nœuds de RANVIER, la vitesse de l'influx soit moins élevée que dans les nerfs sains et non intoxiqués.

DISCUSSION GENERALE
Vue d'ensemble

La composition ionique interne de la fibre nerveuse est différente de celle de son milieu; ceci est vraie d'ailleurs pour toutes les cellules, l'équilibre dynamique des ions de part et d'autre de la membrane nerveuse est assuré par des phénomènes complexes d'échanges ioniques à travers la membrane.

L'origine du potentiel électrique de membrane est dans la différence de concentration des ions entre l'intérieur et l'extérieur de la fibre nerveuse. Le transport d'ions à travers la membrane ne s'effectue pas toujours d'une manière passive. « Le transport actif » des ions nécessite une dépense énergétique qui est assurée par les processus métaboliques, de sorte que l'inhibition de ces processus modifie et perturbe ces échanges. Les ions, dans leurs transports actifs, vont souvent à l'encontre du gradient de potentiel électrochimique; c'est un travail qui a besoin d'énergie. Cette énergie est fournie par le métabolisme.

Il semble que la plupart des caractères de la perméabilité de la membrane soit commune à toutes les cellules vivantes; dans ce cas, ces caractères peuvent être considérés comme des expressions hétérotypiques d'un système biochimique et physico-chimique commun (Schoffeniels).

L'origine du potentiel de repos, de même que du potentiel d'action, est un potentiel électrochimique. En ce qui concerne le potentiel de membrane à l'état de repos, on pourrait admettre qu'il est un potentiel de diffusion lié à la perméabilité sélective de la membrane. Les échanges des ions Na^+ et K^+ à travers la membrane au repos et pendant le potentiel d'action ont été démontrés et étudiés de façon quantitative à l'aide des ions marqués (radio-actifs) (Hodgkin; Grundfest; Keynes et Schanes).

Il y a donc des processus qui rendent la membrane sélectivement perméable aux différents ions lors du potentiel d'action. Le mécanisme intime de la génération de l'activité électrique, et les

facteurs responsables des transports ioniques pendant le potentiel d'action, ne sont encore complètement élucidés. Selon NACHMANSOHN, l'origine des modifications de perméabilité de la membrane lors du potentiel d'action est un phénomène chimique, tandis que pour d'autres physiologistes, il s'agit d'un processus physique (HODGKIN). Pour ces derniers, les réactions chimiques sont des phénomènes secondaires qui servent à rétablir le gradient ionique après le potentiel d'action, alors que la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane suffirait à assurer le potentiel d'action.

Cependant, de nombreuses expériences sont en faveur de la théorie chimique concernant le changement de la perméabilité de membrane. En effet, nous savons que l'inhibition du système enzymatique assurant l'action normale de l'acétylcholine dans les fibres nerveuses, bloque le potentiel d'action. Selon NACHMANSOHN, l'acétylcholine qui est responsable des modifications de perméabilité de la membrane agit sur une structure « réceptrice » de la membrane. La dissociation de cette combinaison, et l'hydrolyse de l'ester par la cholinestérase, rendraient au tissu son excitabilité et le phénomène pourrait se reproduire.

Il est bon de rappeler que le rôle de la membrane cellulaire ne se limite pas au transport des ions minéraux, et il y a également le transport des ions et des molécules organiques à travers la membrane. D'ailleurs, on a montré qu'il y a une relation entre le transport des substances organiques et la composition ionique à l'intérieur de la cellule. C'est ainsi que la teneur intracellulaire du K^+ est en rapport avec les acides aminés cellulaires (STERN - EGGLESTON - RIGGS, etc...).

La fibre nerveuse est sous l'action de facteurs humoraux; elle subit, d'autre part, l'effet trophique de son neurone. La section de la fibre, en supprimant cette action trophique, produit tout un ensemble d'altérations fonctionnelles. L'excitabilité et l'activité électrique d'une telle fibre diminuent et disparaissent assez rapidement.

La dégénérescence wallérienne des fibres nerveuses est un processus dynamique, dépendant de plusieurs facteurs, et ne peut être considérée, comme un simple autolyse. Elle est essentiellement déclenchée par la perturbation des phénomènes métaboliques des fibres.

Au cours de la dégénérescence, la composition chimique du milieu intérieur de la fibre nerveuse se modifie et tend à se rapprocher de celle du milieu extérieur. Ceci s'observe également chez les fibres intactes dont on a inhibé quelques systèmes enzymatiques.

Au cours des premiers jours de la dégénérescence wallérienne, la plupart des caractères électrophysiologiques de la fibre se modifient; la forme du potentiel d'action (durée - amplitude - phases ascendante et descendante) change, sa vitesse de conduction, son excitabilité et son pouvoir générateur d'influx diminuent sensiblement.

Ces modifications touchent-elles également la loi de « tout ou rien », classiquement valide dans le cas des fibres nerveuses saines ? En effet, il s'agit de savoir si la propagation de l'influx, le long d'une fibre nerveuse en voie de dégénérescence, se fait de la même façon que chez une fibre saine.

Les travaux récents de Lorente de No ont montré que sous l'effet de multiples agents dépolarisants, la conduction se fait avec décrément et la valeur du potentiel propagé diminue progressivement.

Dans nos expériences, étant donné qu'il s'agit de nerfs et non pas de fibres nerveuses isolées, nous sommes obligés de tenir compte du fait que l'aspect fonctionnel de ceux-ci et le nombre des fibres excitables changent d'un bout à l'autre du nerf.

Les expériences que nous avons faites sur les nerfs en voie de dégénérescence montrent clairement que le potentiel d'action du nerf diminue de valeur en se propageant, quel que soit le sens de la propagation; mais que cette diminution n'est pas identique dans le cas de la propagation homodromique et dans celui de la propagation antidromique. Ce fait n'est pas explicable en tenant compte uniquement du nombre des fibres excitables et nous sommes amenés à admettre que la propagation du potentiel d'action de ces fibres se fait avec décrément.

Dans une autre série d'expériences sur les données électrophysiologiques des fibres en voie de dégénérescence, nous avons étudié le pouvoir générateur d'influx des nerfs. Au cours de ce travail, un hasard heureux nous a permis de faire quelques remarques sur le milieu le plus favorable à la conservation du nerf. Cette remarque préliminaire a été faite au cours de nos recherches concernant l'action de la désoxycorticostérone sur les nerfs sectionnés et dans lesquelles il était indispensable d'utiliser le sérum propre de l'animal (lapin) sacrifié; ceci pour éviter toute modification de composition ionique du milieu des nerfs. C'est ainsi que nous avons découvert l'importance du milieu conservateur et restaurateur du nerf dans les expériences *in vitro*. En effet le nombre total d'influx produit par les nerfs en voie de dégénérescence, était, toutes autres conditions égales, différent suivant le sérum utilisé. Le sciatique de lapin, en voie de dégénérescence depuis un certain

laps de temps, conservé dans le sérum de bœuf, est plus fatigable que celui conservé dans son propre sérum ou dans le sérum de son espèce.

La différence énorme entre le nombre d'influx produit en utilisant le sérum propre de l'animal, et celui de la solution minérale de KREBS, nous a rendu plus méfiants à l'égard des solutions dites « physiologiques ». Il faut admettre que ces solutions qui peuvent assurer dans une certaine limite et dans un temps relativement court le fonctionnement de la fibre nerveuse, sont loin d'être parfaites et vraiment physiologiques.

En ce qui concerne la différence observée entre les divers sérums, une action des protéines particulières peut être probable. On peut supposer que tout un ensemble de systèmes enzymatiques et de substances spécifiques est responsable de cette différence.

Comment expliquer la fatigabilité des nerfs en voie de dégénérescence à partir d'un certain temps ? Il semble que la diminution progressive de la réponse électrique du nerf sous l'effet d'excitations répétées et prolongées, soit due à la fatigue des mécanismes responsables du changement de perméabilité de membrane.

Si la genèse du potentiel d'action est le résultat des changements successifs de perméabilité de membrane, la fatigue pourrait être due à la restauration partielle de la fibre et à l'accumulation excessive des ions Na^+ à l'intérieur de la fibre.

L'action des différentes hormones sur la perméabilité de membrane offre un intéressant sujet d'étude. En ce qui concerne la fibre nerveuse, cette action, à notre connaissance, a très peu été étudiée.

Cependant, de nombreuses recherches montrent qu'effectivement il y a une action dynamique des hormones sur le transport ionique à travers la membrane cellulaire.

Le rôle de plusieurs hormones dans la perméabilité de membrane cellulaire, est déjà connu. Le fait que dans les fibres nerveuses en voie de dégénérescence, l'équilibre dynamique des ions de part et d'autre de la membrane est perturbé et que l'action d'hormone est généralement irréversible, facilite parfois l'étude de l'action des différentes hormones sur les fibres nerveuses. Cependant, en ce qui concerne nos propres expériences sur l'action de la désoxycorticostérone, et quand au mécanisme exact de son effet sur l'activité électrique des fibres nerveuses, nous nous gardons de faire une interprétation formelle. En effet, étant donné la dose assez importante d'hormone injectée, il doit s'agir non pas seulement d'un effet physiologique, mais également d'une action phar-

macodynamique de l'hormone. Quoi qu'il en soit, il faut tenir compte du rôle joué par cette hormone dans la perméabilité de membrane cellulaire aux ions K^+, ainsi que son rôle vasoconstricteur.

Les phénomènes ne sont pas moins complexes quand il s'agit d'intoxication des fibres nerveuses avec l'orthotricrésylphosphate. La perturbation des réactions chimiques qui sont à la base des phénomènes bio-électriques, ainsi que les modifications morphologiques de ces fibres, méritent une étude approfondie, permettant de définir et d'analyser le mécanisme intime des effets de ce toxique.

RESUME ET CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons suivi le potentiel d'action des nerfs périphériques myélinisés, sensitifs et moteurs de lapin, au cours des premiers jours de la dégénérescence de ces nerfs, et nous avons étudié les changements de leurs propriétés électrophysiologiques.

Une opération aseptique de section unilatérale d'un sciatique nous permettait d'avoir dans un certain laps de temps les nerfs plus ou moins dégénérés. Les nerfs sains de l'autre côté, servaient de témoins. Le milieu de conservation des nerfs, après prélèvement, était dans une partie de nos expériences le sérum de bœuf et, dans une autre, le sérum de lapin. Les nerfs étaient maintenus dans une atmosphère riche en Carbogène (95 % O_2 - 5 % CO_2).

Nous avons étudié les modifications de la vitesse de propagation et de l'excitabilité, la hauteur de la réponse globale et la fatigabilité des nerfs en voie de dégénérescence, et nous avons toujours fait une comparaison avec les nerfs sains. Nous avons étudié également l'effet de l'excitation répétée et prolongée sur la vitesse de propagation, l'action de la suppression de la circulation sanguine, l'influence d'une hormone cortico-surrénale, la désoxycorticostérone, sur l'aspect électrophysiologique de la dégénérescence, ainsi que l'effet du Tricrésylphosphate.

1° En ce qui concerne les modifications de l'excitabilité des nerfs en voie de dégénérescence, nous avons constaté qu'il y a d'abord une hyperexcitabilité par rapport aux nerfs témoins dans les premières heures après la section. Par la suite, l'excitabilité diminue. La chronaxie diminue légèrement au début de la dégénérescence et puis s'allonge progressivement alors que la rhéobase s'abaisse d'abord pour remonter ensuite.

2° Nous avons constaté une diminution de la vitesse de conduction chez les nerfs en voie de dégénérescence. Cette diminution était plus marquée pour les nerfs sensitifs (de l'ordre de 35 %).

3° Nous avons établi la courbe de la diminution de la réponse des nerfs après la section. Dans le cas des nerfs que nous étudions généralement, c'est-à-dire le sciatique et le petit saphène, toute réponse électrique disparaît entre le troisième et le quatrième jour. Cependant, le sciatique continue sa réponse électrique quelques heures après la disparition totale de celle du petit saphène.

Il faut noter également que la réponse des fibres les plus rapides est touchée la première au cours de la dégénérescence.

4° Nous avons étudié la fatigabilité des nerfs dégénérés en les excitant à une grande fréquence (250 - 400/s.) pendant un temps assez long pouvant aller jusqu'à cinq heures jusqu'à demi-épuisement (reprise globale réduite à 50 % de la valeur initiale). Nous avons été surpris par la différence entre les résultats obtenus en utilisant le sérum de bœuf, comme milieu de conservation des nerfs, et ceux observés lors de l'emploi du sérum du lapin dont provenaient les nerfs. Les nerfs s'épuisent plus vite dans le sérum de bœuf et cet épuisement est encore plus précoce dans la solution purement minérale de Krebs. Nous avons confirmé ce fait par des expériences analogues mais en utilisant cette fois des nerfs sains et nous avons pu mettre en évidence des différences nettes suivant le milieu utilisé. Ces différences paraissent cependant moins importantes que dans le cas des nerfs en voie de dégénérescence. Les nerfs plus ou moins dégénérés semblaient avoir une sensibilité plus grande à la composition chimique du milieu. Par la suite, nous avons ajouté du sérum de lapin la différence qu'il y avait entre le taux de K^+ dans le sérum de lapin et celui dans le sérum de bœuf et cela ne changeait en rien les résultats précédemment acquis. Donc, pour expliquer ce facteur protecteur du sérum de l'animal lui-même qui assure mieux la fonction prolongée du nerf, nous pensons qu'il doit y avoir des facteurs, comme les protéines spécifiques, qui jouent un rôle dans le fonctionnement des transports actifs des ions à travers la membrane des fibres.

5° Au cours de la stimulation répétée et prolongée, nous avons remarqué que dans les premières minutes de l'excitation la vitesse de l'influx diminue progressivement jusqu'à une certaine limite et ensuite reste constante. A ce sujet, nous n'avons pas trouvé de différence très nette entre les nerfs sains et les nerfs en voie de dégénérescence, et même quelquefois la diminution de la vitesse sous l'effet de l'excitation était plus marquée pour les nerfs sains.

Nous rappelons que cette action de la stimulation répétée et prolongée sur la vitesse de conduction est bien plus marquée sur les nerfs des lapins intoxiqués avec du Tricrésylphosphate.

6° La comparaison des deux sciatiques poplités externes, tous les deux en voie de dégénérescence depuis un ou deux jours, l'un ayant ses propres vaisseaux sanguins, l'autre étant sans aucune vascularisation, nous a montré l'influence de la circulation sanguine sur le déroulement de la dégénérescence.

Nous avons constaté que les nerfs dégénérés sans vaisseaux avaient une réponse plus faible et qu'ils s'épuisaient assez vite sous l'effet de la stimulation répétée.

7° En injectant une dose assez importante (10 mg/kg en vingt-quatre heures) de désoxycorticostérone aux lapins, nous avons obtenu une diminution et une disparition plus rapide de la réponse des nerfs sectionnés. Cela pourrait être dû à l'action de cette hormone sur le taux de potassium cellulaire. En raison des difficultés techniques, nous n'avons pas pu voir *in vitro* l'effet de cette hormone.

8° Sur les nerfs périphériques des lapins sous régime de Tricrésylphosphate, nous avons constaté essentiellement une augmentation de la période réfractaire, une diminution de la vitesse de propagation, une fatigue assez rapide de la conduction et un épuisement précoce des fibres.

Enfin, l'excitation des nerfs en voie de dégénérescence en différents points de leur trajet nous a permis de constater que très probablement la conduction des influx de ces nerfs se faisait avec décrément.

BIBLIOGRAPHIE

ADRIAN (E.-D.). — On the conduction of Subnormal Disturbances in Normal Nerve. (*J. Physiol,* 1912, *45,* 389.)

— The All-or-None Principle in Nerve, (*J. Physiol,* 1914, *47,* 460.)

— Physiological basis of electrical tests in peripheral nerve injury. (*Brain,* 1916, XXXIX, 1-33.)

ALDRIDGE (W.-N.). — Tricresylphosphates and cholinesterase (*Biochem. J.,* 1954, *56,* 185.)

BLOCH (H.). — Der Einfluss von Trikresylphosphat auf die aktivitaet der cholinesterase. (*Helv. Med. Acta,* 1941, 8 Suppl., 7-15.)

BONDUELLE-BRISSET (Ch.). — Polynévrite par intoxication du Triorthocrésylphosphate par voie percutanée, (*Soc. de Neurol. de Paris* - Séance du 1er mai 1947.)

BOUDOURESQUE (J.). — Polynévrites par intoxication professionnelle. (*Revue de Praticien,* 1958, T. *8,* 827.)

CARROT, GRIFFON et CHARLIN. — Intoxication alimentaire collective à forme de polynévrite par une huile contenant du Tricrésylphosphate. (*Soc. Med. des Hôpitaux de Paris* - Séance du 1er mai 1943.)

CAVANAGH (J.-B.). - The toxic effects of ortho-cresylphosphate on the nervous system. An experimental study in hens. (*J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1954, *17,* 163.)

CERF (J.). — Etude des caractéristiques fonctionnelles du nerf de la grenouille en asthénie surrénoprive. (*Arch. Internat. Physiol.,* 1952, LX, 219.)

— Recherche d'altérations fonctionnelles du nerf périphérique chez le Rat surrénalectomisé en état d'asthénie. (*Arch. Internat. Physiol,* 1956, LXIV. 458.)

CHAUCHARD (P.), MAZOUE (H.) et CHAPOLIN (H.). — Les troubles neuromusculaires après surrénalectomie chez le Rat et leur déterminisme. (*C. R. Soc. Biol.,* 1943, 207.)

CIER (J.-F.). — Les facteurs métaboliques et hormonaux de la répartition intra et extracellulaire du sodium et du potassium. (*J. Physiol.,* 1961, 1.)

CLARK (D.), HUGHES (J.) et GASSER (H.-S.). — Afferent function in the group of nerve fibers of slowlest conduction velocity. *Amer. J. Physiol,* 1935, *114* 69.)

Cook (D.-D.) et Gérard (R.-W.). — The effect of stimulation on the degeneration of a severed Peripheral nerve. (*Am. J. Physiol.*, 1931, *97*, 3.)

Corabœuf (E.). — Analyse électrophysiologique de l'action de l'anhydride carbonique sur le nerf isolé. (*J. Physiol.*, 1954, *46*, 745-775.)

Cordier (D.) et Pérès (G.). — Troubles de la protidémie provoqués par l'injection de divers corticostéroides chez le Rat. (*Arch. Internat. Physiol*, 1958, 592.)

Davison (A.-N.). — Some observations on the cholinesterases of the central nervous system after the administration of organophosphorus compounds. (*Brith. J. Pharmacol.*, 1953, *8*, 212.)

Delga (J.). — Les anticholinestérasiques organophosphorés. (*Actual. Pharmacol.*, 1957, 47-84.)

Denny, Brown (D.) et Brenner (C.). — Lesion in peripheral nerve resulting from Compression by a spring clip. (*Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1944, LII, 1-19.)

De Smedt (J.-E.). — Etude expérimentale de la dégénérescence wallérienne et de la réinnervation du muscle squelettique. (*Arch. Internat. Physiol.*, 1950, LVIII, 23.)

Erb (W.). — Traité d'Electrothérapie, trad. franç. (Paris, 1884.)

Earl (C.-J.) et Thompson (R.H.S.). — The inhibitory action of triorthocresylphosphate on cholinesterasis. (*Brit. J. Pharmacol.*, 1952, *7*, 261.)

Eccles (J.-C.). — Hand book of physiology - section 1. (*Neurophysiology vol.* 1 - Washington, 1959.)

Erlanger (J.) et Blair (E.-C.). — The irritability changes in nerve in response to subthreshold induction shocks, and related phenomena including the relatively refractory phase. (*Amer. J. Physiol., 99*, 108 et 129.)

Erlanger (J.) et Gasser (H.-S.). — Electrical signs of nervous activity. (*University of Pennsylvania Press.*, 1937.)

Frankenhaeuser (B.) et Hodgkin (A.-L.). — The after effects of impulses in the giant nerve fibers of Loligo. (*J. Physiol., 131*, 341-376.)

Gallego (A.). — Loss and recovery of excitability by normal and degenerating nerves deprived of sodium. (*J. General Physiol*, 1952, *35*, 129.)

Gasser (H.-S.), Richards (C.-H.) et Grundfest (H.). — Properties of the nerve fibers of slowlest conduction in the frog. (*Amer. J. Physiol.*, 1938, *123*, 299.)

Geoffroy (H.), Slomic (A.), Pascal (P.) et Benabadji (M.). — Myélopolynévrites tricrésylphosphatées - Intoxication marocaine de 1959. (*Presse Méd.*, Paris n° 40, *168*, 1474-76.)

Grundfest (H.) et Gasser (H.-S.) — Properties of mammalian nerve fibers of slowlest conduction. (*Amer. J. Physiol.*, 1938, *123*, 307.)

Grundfest (H.), Kao (C.-Y) et Altamirano (M.) — (*J. General Physiol.*, 1954, *38*, 245.)

GUILLAIN (G.), BERTRAND (I.) et GODET-GUILLAIN. — Les lésions du système nerveux central dans l'intoxication par le phosphate tri-o-crésylique. (*Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1944, *128*, 99-116.)

GUILLAIN (G.) et MOLLARET (P.). — Les troubles d'origine médullaire dans l'intoxication par la triorthocrésylphopshate. (*Soc. de Biol.*, 1944, *138*, 76.)

GUTMANN (E.) et HOLUBAR (J.). — Failure of transmission of Motor and sensory nerve impulses after nerve section. (*Nature*, 1949, *163*, 328.)

HAKANSSON (C.-H.). — Conduction velocity and amplitude of the action potential as related to circumference in the isolated fibers of frog muscle. (*Acta physiologica Scandinavica*, 1956, *37*, 14.)

HODGKIN (A.-L.). — The relation between the conduction velocity and the electrical resistance outside a nerve fibre. (*J. Physiol.*, 1939, *94*, 560.)

— A note on conduction velocity (*J. Physiol.*, 1954, *125*, 221.)

HODGKIN (A.-L.) et KATZ (B.). — The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. (*J. of Physiol.*, 1949 *108*, 37.)

HODGKIN (A.-L.) et KEYNES (R.-D.). — The potassium permeability of a giant nerve fibre. (*J. of Physiol.*, 1955, *128*, 61.)

HODGKIN (A.-L.) et KEYNES (R.-D.) — Movements of labelled calcium in squid giant axons. (*J. of Physiol*, 1957, *138*, 253.)

HOLMES (O.). — Poste-tetanic enhancement of action potential *in vitro*. (*J. Physiol.*, 1956, *134*.)

HUXLEY (A.-F.) et STAMPFLI (R.) — Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres. (*J. of Physiol.*, 1951, *112*, 496.)

JOHNSON (A.-C.), MC NABB (A.-R.) et ROSSITER (R.-J.). — Chemical Studies of peripheral nerves during wallerian degeneration. (*Biochem. J.*, *45*, 500.)

JOYAUX (G.) — Les manifestations neurologiques de l'intoxication par le T.O.C.P. (*Th. Méd.*, Lyon, 1948.)

KATO (G.) et TERUUCHI. — "Is There "Transitional Drecrement" in Narcotised Nerve"? (*J. Physiol.*, 1927, *64*, 193.)

KEYNES (R.-D.) et LEWIS (P.-R.). — The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres. (*J. of Physiol.*, 1951, *114*, 151.)

KRNJEVIC (K.). — The distribution of Na and K in cat nerves. (*J. Physiol.*, 1955, *128*, 473.)

— Na and K degenerating cat nerve. (*J. Physiol.*, 1957, *135*, 2.)

LAGET (P.). — Relation entre le potentiel de membrane et l'amortissement de la fibre nerveuse. (*Thèse de sciences* - Paris, 1949.)

— Relation entre le potentiel de membrane et l'amortissement de la fibre nerveuse. (*Arch. Scienc. Physiol.*, 1949, *3*, 397-417.)

— L'amortissement des nerfs de mammifères. (*J. Physiol.*, 1950, *42*, 623.)

— Cours non publiés de Neurophysiologie. Sorbonne, 1958-1961 - Troisième cycle de Neurophysiologie.

LECOMTE (J.), DRESS (A.) et VAN CAUWENBERGE (H.). — Action des hormones corticostéroïdes et des corticoïdes apparentés sur quelques effets des amines sympathicomimétiques. (*Arch. Internat. Physiol.*, 1960, *68*, 720.)

LORENTE DE NO (R.). — Effects of choline and acetylcholine chloride upon peripheral nerve fibers. (*J. Cell. Comp. Physiol.*, 1944, *24*, 85-97.)

— A study of nerve physiology. (*Study from the Rockefeller Institute for medical Research*, New York, 1947, p. 131-139.)

LORENTE DE NO (R.) et CONDOURES (G.-A.). — Decremental conduction in peripheral nerve. Integration of stimuli in the neuron. (New York. Rockefeller Institute, 1959.)

NACHMANSOHN (D.). — The role of acetylcholine in the mechanism of nerve activity. (*Vitamins and hormones*, 1945, *3*, 337-377.)

MANNELL (W.-A.) et ROSSITER (R.-J.). — Nutritional deficiency and wallerian degeneration in the rat. (*Brit. J. Nutrit.*, 1954, *8*, n° 1.)

MAY (R.-M.). — Etudes microchimiques sur le système nerveux. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1953, *35*, 307.)

MONNIER (A.-M.) — Le facteur d'amortissement des processus d'excitation. Sa mesure. Sa signification fonctionnelle. (*Arch. Soc. Physiol.*, 1949, *3*, 371-396.)

— Cours non publiés de Neurophysiologie. Sorbonne, 1958-1961 - Troisième cycle de Neurophysiologie.

MONNIER (A.M.) et COPPEE (G.). — Nouvelles recherches sur la résonance des tissus excitables. (*Arch. Int. Physiol.*, 1939, *48*, 129.)

MONNIER (A.-M.) et CORABŒUF (E.). — Signification fonctionnelle de l'amortissement des processus d'excitation. (*C. R. Soc. Biol.*, 1948, *142*, 624.)

MONNIER (A.-M.) et LAGET (P.). — Potentiel de membrane et amortissement. (*J. Physiol.*, 1949, *41*, 238.)

RITCHIE (J.-M.) et STRAUB (R.-W.). — The effects of cooling on the size of the action potential of mammalian non medallated fibers. (*J. Physiol*, 1956, *134*, 712-717.)

ROSENBLUTH (R.-A.) et DEMSEY (E.-W.). — A study of wallerian degeneration. (*Amer. J. Physiol.*, 1939, *128*, 19.)

SCHACHTER (M.). — Le problème des polynévrites apioliques et dues à l'acide triorthocrésylphosphorique (Etude critique d'ensemble). (*Biologie Méd.*, 1934, 435-447.)

SCHOFFENIELS (E.) — Les caractères de perméabilité des membranes vivantes sont-ils des expressions hétérotypiques d'un système biochimique commun ? (*Arch. Intern. Physiol.*, 1959, 517.)

— Les bases physiques et chimiques des potentiels bio-électriques chez l'Electropharus Electricus. (*Arch. Internat. Physiol.*, 1960, 1.)

Shanes (A.-M.). — Effect of temperature on potassium liberation. (*Am. J. Physiol.*, 1954, *177*, 377.)

Slomic (A.). — Intoxication avec le tricrésylphosphate au Maroc. Mémoire. (*Faculté de Médecine de Paris*, 1960.)

Stewart (W.-C.). — Accumulation of acetylcholine in brain and blood of animals poisoned with cholinesterase inhibitors. (*Bri. J. Pharmacol.*, 1952, *7*, 270.)

Stolkowski (J.) et Reinberg (A.). — Composition de milieu et action des corticostéroïdes sur le potassium cellulaire. (*J. Physiol.*, 1958, *2*.)

Théodore (H.), Bullock, Nachmansohn, Mortimera et Rothenberg. — Effects of inhibitors of choline esterase on the nerve action potential. (*J. Neurophysiol.*, 1946, *9*, 9-22.)

Titeca (J.). — Etude des modifications fonctionnelles du nerf au cours de la dégénérescence wallérienne. (*Arch. Internat. Physiol.*, 1935, *41*, 1.)

Vanatta (J.) et Cottle (K.). — Effect of desoxycorticosterone acetate on the peripheral vascular reactivity of dogs. (*Am. J. Physiol.*, 1955, *181*, 119.)

Vianna (U.-P.). — Recherche sur le fonctionnement des nerfs isolés de Mammifères. (*Thèse Univ.*, Paris, 1951.)

Waller (A.-D.). — Lectures on physiology. (*First Series*, 1897 - London.)

Weiss (P.). — Principles of development. (Henri Holt., édit., New York, 1939.)

— Some introductory remarks on the cellular basis of differentiation. (*J. Embr. Exp. Morph.*, 1953, *1*, 181.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 9

INTRODUCTION ET HISTORIQUE 10

TECHNIQUE 13

CHAPITRE I. — Les modifications de l'excitabilité après la section des nerfs 14

CHAPITRE II. — Critère électrophysiologique de la dégénérescence 17

CHAPITRE III. — Effet de l'excitation répétitive sur la vitesse de conduction. Période réfractaire et dégénérescence nerveuse 22

Effet de l'excitation répétitive sur la vitesse de conduction 22

La période réfractaire des nerfs en voie de dégénérescence 25

CHAPITRE IV. — La dégénérescence et la conduction avec décrément 26

CHAPITRE V. — Etude de la fatigabilité des nerfs en voie de dégénérescence 32

CHAPITRE VI. — Effet de la suppression de la circulation sanguine sur les nerfs en voie de dégénérescence 41

CHAPITRE VII. — Action d'une hormone cortico-surrénale (désoxycorticostérone) sur les nerfs en voie de dégénérescence 43

CHAPITRE VIII. — Action d'une administration de tricresylphosphate sur les nerfs périphériques de lapin. Ses analogies et ses différences avec la dégénérescence nerveuse 48

Expériences « *in vivo* » 50

Expériences « *in vitro* » 51

DISCUSSION GENERALE. *Vue d'ensemble* 56

RESUME ET CONCLUSION 61

BIBLIOGRAPHIE 65

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Mécanisme de l'action des hormones stéroïdes sur le système nerveux

Vu et approuvé :
Paris, le 6 mars 1962
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
MARC ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
JEAN ROCHE